

KORRELATION ZWISCHEN HISTO - PATHOLOGISCHEN
UND KLINISCHEN BEFUNDEN BEIM NIERENKARZINOM
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES
HISTOLOGISCHEN DIFFERENZIERUNGSGRADES

MANFRED SCHRÖDL

~~1984~~

1985

Diss.
München



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Memmingen
(Chefarzt: Prof. Dr. Peter Faul)

KORRELATION ZWISCHEN HISTO-PATHOLOGISCHEN UND KLINISCHEN
BEFUNDEN BEIM NIERENKARZINOM UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DES HISTOLOGISCHEN DIFFERENZIERUNGSGRADES

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
MANFRED SCHRÖDL
aus Memmingen

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. P. Faul Prof. Dr. H. Zobl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Schmiedt
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Dezember 1985

Eidesstattliche Erklärung:

Ich versichere an Eides Statt, dass ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und dass die Doktorschrift noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Münchingen, den 19. Dezember 1983

Manfred Ehrlich

Diese Arbeit entstand in der Urologischen Abteilung des
Stadtkrankenhauses Memmingen
(Chefarzt: Prof. Dr. Peter Faul)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. Faul für
die Überlassung des Themas, seine wertvollen Ratschläge
sowie das grosse Interesse, das er meiner Arbeit entgegen-
brachte.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. P. Carl,
Herrn Prof. Dr. F. Eisenberger und deren Mitarbeitern
für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken.

Frau Prof. Dr. B. Kraus, Herrn Dr. W. Mohren und
ganz besonders Herrn Prof. Dr. H. Zobl möchte ich für
die histologische Untersuchung und Klassifizierung der
Tumorpräparate sowie ausserdem besonders Herrn Prof. Zobl
für die Anfertigung der mikroskopischen Grading-Abbildungen
meinen Dank aussprechen.

Für die sorgfältige statistische Auswertung und Überprüfung
der erhobenen Daten danke ich Herrn Prof. Dr. W. Gaus
und seinen Mitarbeitern vom Institut für Klinische
Dokumentation der Universität Ulm.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	6
B. Untersuchungsgut und Methodik	8
C. Ergebnisse der statistischen Untersuchung	21
I. Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Differenzierungsgrade	21
II. Lokalisation des Tumors	22
III. Histologischer Befund	26
VI. Klinischer Befund	30
V. Laborchemischer Befund	37
VI. Metastasierung	41
1. Lymphknotenbefall	43
2. Fernmetastasen	47
VII. T N M - Staging	55
VIII. Überlebensrate	63
D. Diskussion	66
E. Zusammenfassung	88
F. Literaturverzeichnis	92
Lebenslauf	105

A. Einleitung

Nierenkarzinome repräsentieren mehr als 80 % aller Neubildungen des Nierenparenchyms und stellen damit den mit Abstand wichtigsten Nierentumor überhaupt dar. Bei der Gesamtbetrachtung aller bösartigen Geschwülste des Erwachsenen in der BRD kommen sie jedoch mit einer prozentualen Beteiligung von 1-2 % relativ selten vor, d.h. auf 100.000 Einwohner entfallen etwa 6 maligne Neubildungen der Niere; der Weltdurchschnitt bewegt sich zwischen 0,5 und 8,5 derartiger Tumore, bezogen auf ebenfalls 100.000 Personen (108).

1883 versuchte GRAWITZ diese Neoplasmen mit während der foetalen Entwicklung versprengten Nebennierenkeimen zu erklären und prägte als Fachterminus für diese Hypothese den Begriff "Hypernephrom". Obwohl sich die Fachwelt schon seit längerer Zeit darüber im Klaren ist, dass dieser pathogenetische Erklärungsversuch falsch ist, konnten über die Ätiologie des Nierenkarzinoms bisher nur Vermutungen angestellt werden; so diskutiert man als mögliche Ursachen Virusinfektionen, hormonelle Einflüsse, genetische Faktoren, narbenbildende Prozesse der Niere, aber auch langjährige Exposition in der Kadmium-verarbeitenden Industrie, Phenacetin-Abusus und insbesondere starken Zigarettenkonsum (71). Die Bezeichnungen "Hypernephrom" bzw. "hypernephroides Karzinom" mussten jedoch in der Fachliteratur, obwohl des öfteren noch benutzt, dem heute allgemein gültigen Begriff des "Adenokarzinoms" bzw. dem des "Nierenzellkrebses" (englisch: renal cell carcinoma) weichen, da mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen die drüsenepithelähnlichen, reifen Tubuluszellen der Niere eindeutig als Entstehungsort des Tumors identifiziert werden konnten.

Aufgrund eingehender, zellkinetischer Untersuchungen mit radioaktiv markiertem ^3H -Thymidin konnten CARL und RABES (18, 87) den Nachweis erbringen, dass trotz der bekannten morphologischen Heterogenität des Nierenkarzinoms aus dem zytologischen Differenzierungsgrad - zusammen mit der histologischen Struktur - auf die aktuelle Proliferationsrate des Tumors geschlossen werden kann, und dass die autoradiographisch bestimmte Proliferationsaktivität von Nierenkarzinomen mit ihrem klinischen Verhalten korreliert. Zudem wurde beim Prostata- (12) sowie beim Harnblasenkarzinom (26, 131) ein enger Zusammenhang zwischen dem histologischen Differenzierungsgrad, der Metastasierungsrate und der Lebenserwartung der betroffenen Patienten festgestellt.

Da also neben dem oben erwähnten, die Kinetik des Nierenzellkarzinoms betreffenden Befund für andere urologische Tumore die Bedeutung des Differenzierungsgrades bereits aufgezeigt werden konnte, lag es nahe, diese möglicherweise auch beim renalen Adenokarzinom, von HJAND und BRODERS 1932 (41) erstmals erwähnten, von LIEVEN et al., 1978 (69) grossteils bestätigten Beziehungen zu untersuchen und statistisch auszuwerten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, zu überprüfen, ob und in welchem Ausmass der morphologische Malignitätsgrad beim Nierenkarzinom einen Einfluss auf die Tumorgrösse, den regionalen Lymphknotenbefall, die intra- und extrarenalen Veneneinbrüche, die Fernmetastasierung, den klinischen und laborchemischen Befund sowie die Überlebensrate nimmt.

B. Untersuchungsgut und Methodik

In der Zeit vom 1.1.1978 bis zum 31.12.1981 wurden an 3 verschiedenen Kliniken insgesamt 251 Patienten mit renalem Adenokarzinom behandelt, davon 46 ($\cong 18,3 \%$) im Stadtkrankenhaus Memmingen, 53 ($\cong 21,1 \%$) im Kreiskrankenhaus Deggendorf und 152 ($\cong 60,6 \%$) im Katharinenhospital in Stuttgart.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 60,7 Jahre, wobei der jüngste Patient 38 und der älteste 84 Jahre war. Wie die Abbildung 1 zeigt, überwog das 7. Lebensjahrzehnt, wobei der Altersgipfel in unserem Patientenkollektiv deutlich in der 2. Hälfte gelegen war; am häufigsten wurde der Nierenzellkrebs im Alter von 68 Jahren registriert.

Anzahl der Patienten

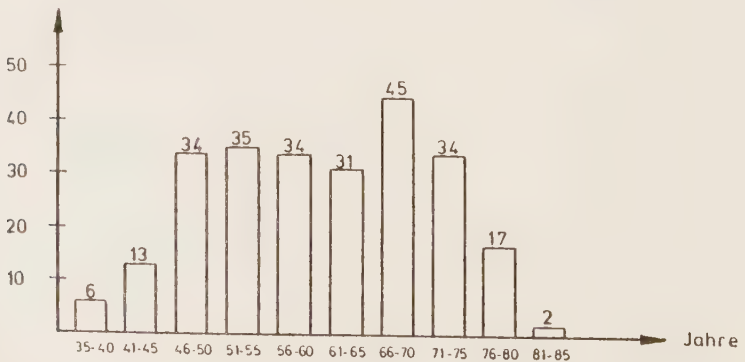


Abb. 1 : Altersverteilung bei 251 Adenokarzinomen der Niere
zum Zeitpunkt der Operation

Das Verhältnis Männer zu Frauen konnte mit 1,75 : 1 (160 : 91) angegeben werden, wobei eine Aufschlüsselung der Altersverteilung nach dem Geschlecht keinen eindeutigen Unterschied ergab. Es war lediglich festzustellen, dass das männliche Geschlecht bis zum 60. Lebensjahr prozentual gesehen häufiger betroffen war, sich diese Relation jedoch mit zunehmendem Alter zu Ungunsten der Frauen verschob (Abb. 2). Diese Feststellung drückte sich auch im Durchschnittsalter aus, das bei den männlichen Karzinomträgern mit 59,9 Jahren niedriger lag als bei den weiblichen Patienten (62,0). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,7012$).

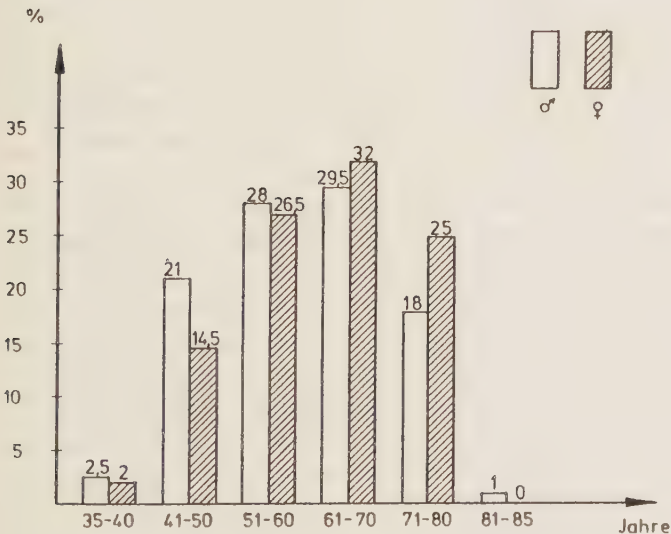


Abb. 2: Vergleich der prozentualen Altersverteilung bei Männern und Frauen mit renalem Adenokarzinom (251 Patienten, davon 160 männlich, 91 weiblich)

Nachdem mit Hilfe des klinischen, röntgenologischen, angiographischen, sono- oder computertomographischen Befundes sofort bzw. bei bereits bestehender Metastasierung durch zusätzliche lympho- bzw. szintigraphische Untersuchungen die Diagnose " Adenokarzinom der Niere" gestellt werden konnte und damit die Indikation für eine Operation gegeben war, wurde in den meisten Fällen eine radikale en-bloc-Tumornephrektomie mit systematischer Lymphknoten-Dissektion und routinemässiger Entfernung der Nebenniere durchgeführt. Das operationstechnische Vorgehen erfolgte einheitlich abdominal-transperitoneal, lediglich in 14 Fällen wurde aufgrund des Alters, interner Risikofaktoren oder einer schon stark fortgeschrittenen, multiplen Metastasierung ohne Aussicht auf Radikalität der lumbalen Palliativ-Methode der Vorrang gegeben.

Von den Operationspräparaten (Abb. 8) wurden, um eine möglichst repräsentative Aussage über die Geschwulst machen zu können, je nach Tumorgrösse 3 oder mehrere Schnittblöcke histologisch untersucht. Die Graduierung bzw. das Grading, das BÖCKING und SOMMERKAMP (12) als eine " Unterteilung histogenetisch einheitlicher Tumoren in Gruppen mit unterschiedlicher Dignität und Prognose aufgrund histologischer, zytologischer oder zytochemischer Kriterien" definieren, die "nur dann sinnvoll ist, wenn damit repräsentative, reproduzierbare und valide Aussagen zur Prognose des Patienten gemacht werden können" erfolgte einheitlich nach der Klassifikation von HERMANEK et al. (45) . Bei dieser sogenannten Erlanger Malignitätsgrad-Bestimmung unterscheidet man 3 Differenzierungsgrade, die folgendermassen charakterisiert sind:

- Grad I: nur solide Strukturen und ausschliesslich helle Zellen (Abb. 3)
- Grad III : nur drüsiger oder drüsig-papillärer Bau oder ausschliesslich dunkle bzw. granulierte Zellen in mindestens einem Gesichtsfeld bei 64-facher Vergrösserung sowie entdifferenzierte, sog. pseudo-sarkomatöse Bezirke (Abb. 4-6)
- Grad II: weder Grad I noch Grad III (Abb. 7)

Alle zusätzlich verfügbaren Werte und Befunde wurden bei Durchsicht der Krankenblätter mit Hilfe eines 3-seitigen, standardisierten Erhebungsbogens (Abb. 9) erfasst und mittels Datenverarbeitung ausgewertet. In den Fällen, bei welchen keine Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung vorhanden waren, wurden die notwendigen Angaben von den weiterbehandelnden Ärzten eingeholt. Auf diese Weise konnte der postoperative Verlauf von 218 Patienten geklärt werden, 33mal waren keinerlei Angaben mehr erhältlich.

Die Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und den im folgenden aufgelisteten Parametern wurde nach dem χ^2 -Test auf Unabhängigkeit zweier Merkmale berechnet, die Signifikanzprüfung für die Beziehung von Malignitätsgrad und Überlebenszeit erfolgte nach dem Log-Rank- bzw. Mantel-Cox-Test; bei einem p-Wert $\leq 0,05$ wurde der zu überprüfende Zusammenhang als signifikant angesehen.

Diese statistischen Berechnungen wurden im Institut für Klinische Dokumentation der Universität Ulm von Herrn Prof. Dr. W. Gaus und seinen Mitarbeitern durchgeführt.

Histologisches Grading beim Adenokarzinom der Niere

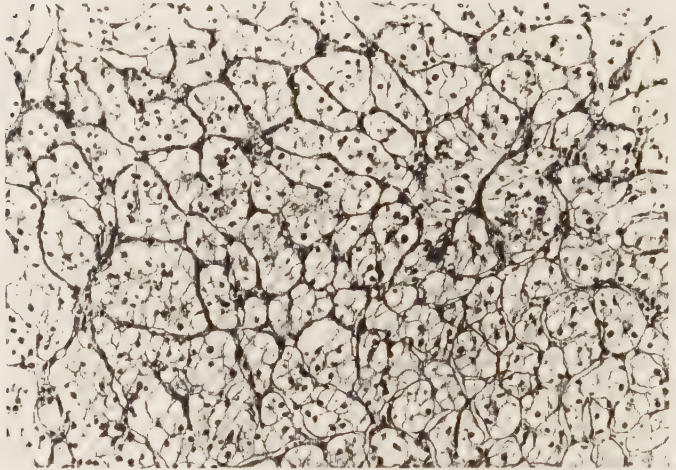


Abb. 3 a : Nierenkarzinom mit den charakteristischen hellen, wasserklaren Zellen (sog. Pflanzenzellen) , Grad I (HE-Färbung, Vergrößerung x 250)

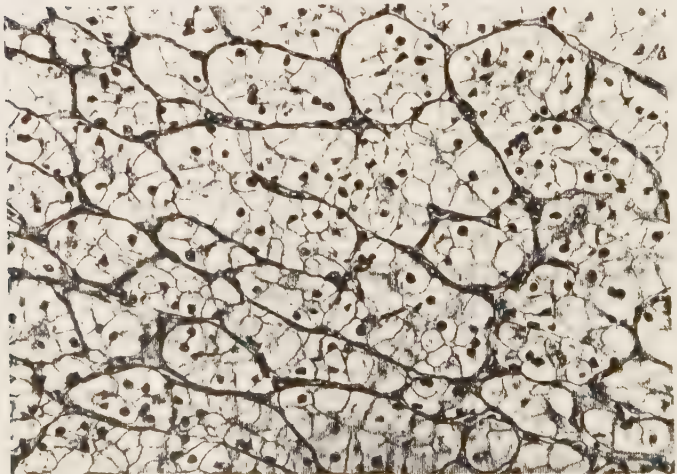


Abb. 3 b : Nierenkarzinom mit den charakteristischen hellen, wasserklaren Zellen (sog. Pflanzenzellen), Grad I (HE-Färbung, Vergrößerung x 400)

Histologisches Grading beim Adenokarzinom der Niere

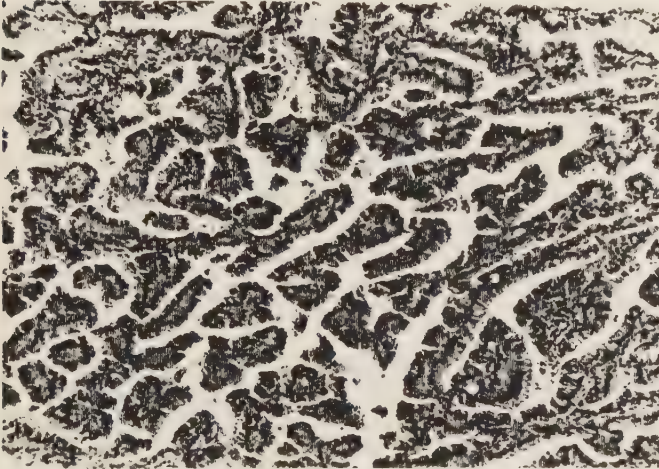


Abb. 4 a : Nierenkarzinom mit ausschliesslich tubulo-papillärem Aufbau, Grad III (HE-Färbung, Vergrösserung x 100)

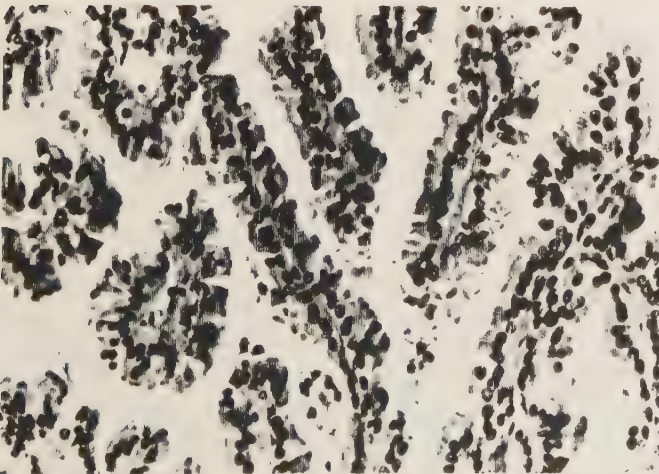


Abb. 4 b : Nierenkarzinom mit ausschliesslich tubulo-papillärem Aufbau, Grad III (HE-Färbung, Vergrösserung x 400)

Histologisches Grading beim Adenokarzinom der Niere

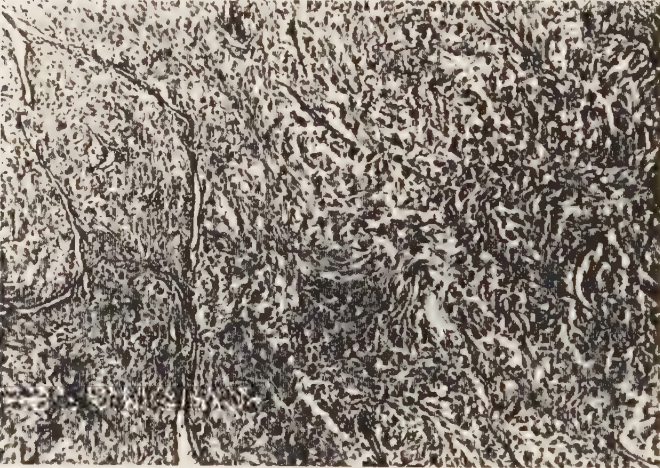


Abb. 5 a: Nierenkarzinom mit ausschliesslich eosinophil-granulierten Zellen, Grad III (HE-Färbung, Vergrösserung x 100)

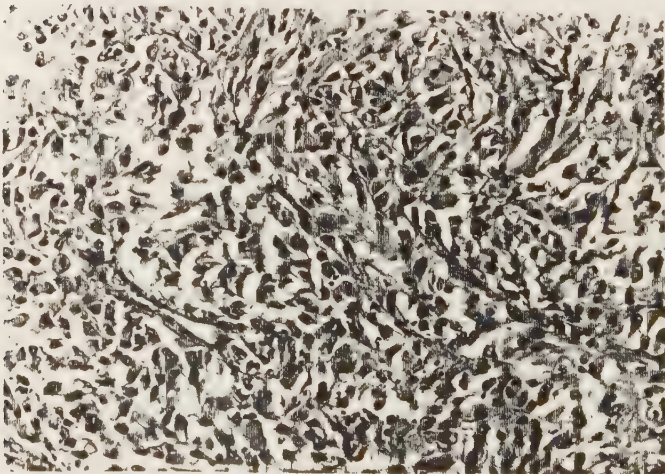


Abb. 5 b: Nierenkarzinom mit ausschliesslich eosinophil-granulierten Zellen, Grad III (HE-Färbung, Vergrösserung x 250)

Histologisches Grading beim Adenokarzinom der Niere

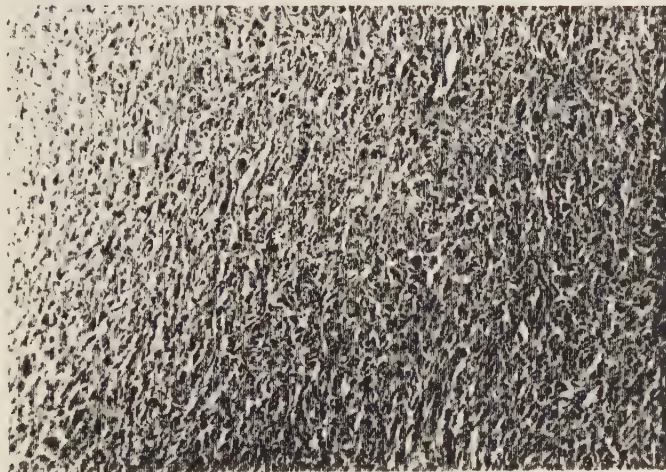


Abb. 6 a : Nierenkarzinom mit pseudo-sarkomatösen Strukturen und starken Zellatypien, Grad III (HE-Färbung, Vergrößerung x 100)

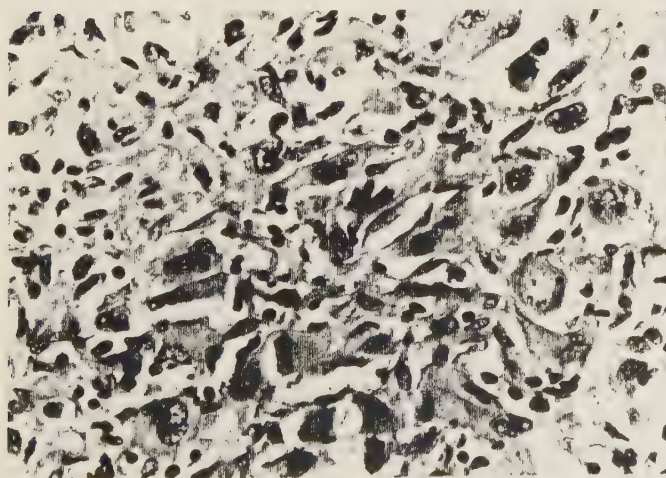


Abb. 6 b : Nierenkarzinom mit pseudo-sarkomatösen Strukturen und starken Zellatypien, Grad III (HE-Färbung, Vergrößerung x 400)

Histologisches Grading beim Adenokarzinom der Niere

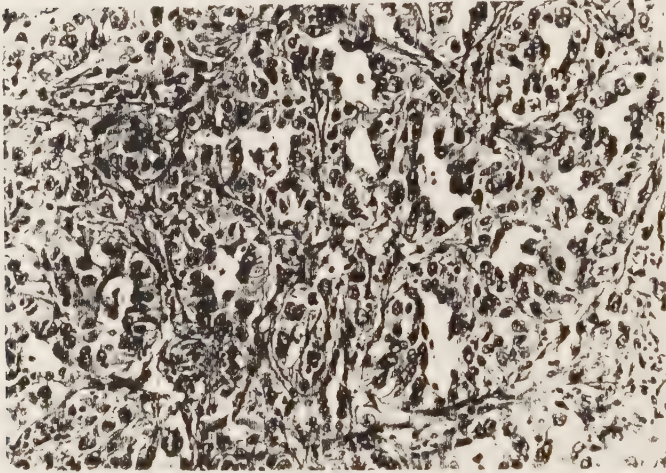


Abb. 7 a: Nierenkarzinom mit hellen Zellen und tubulärer Struktur,
Grad II (HE-Färbung, Vergrößerung x 250)

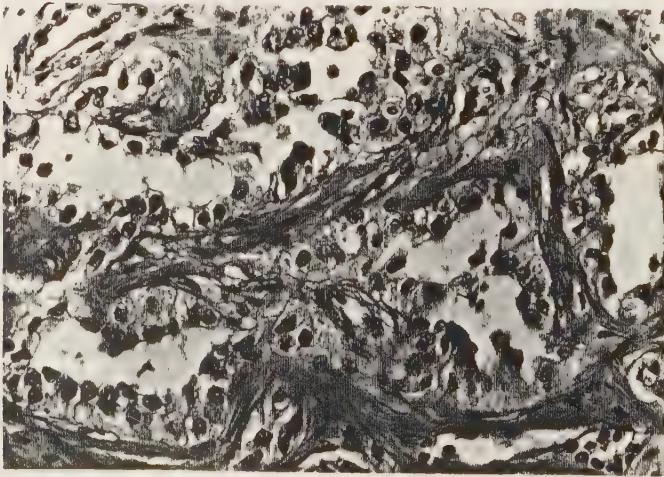


Abb. 7 b: Nierenkarzinom mit hellen Zellen und tubulärer Struktur,
Grad II (HE-Färbung, Vergrößerung x 400)

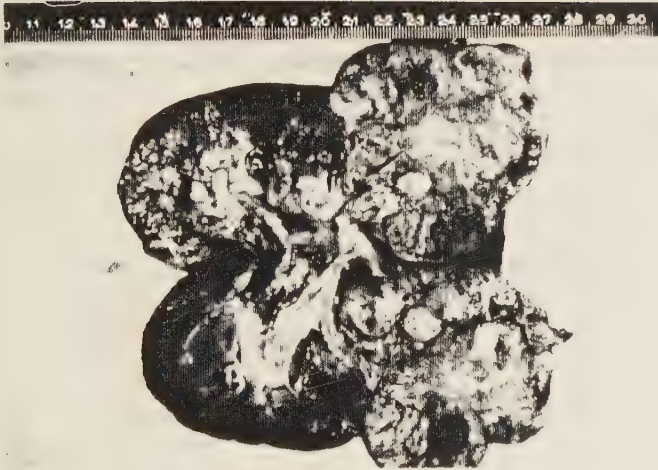


Abb. 8 a : Übersichtsaufnahme



Abb. 8 b : Vergrößerter Ausschnitt

Abb. 8 a und b : Adenokarzinom der Niere - Operationspräparat
Tumor am Nierenpol mit Vorwölbung der Nierenoberfläche
und Verdrängung des Parenchyms. Schnittfläche mit
hellgrauen Tumorarealen, hellen Bezirken einer regressiven
Vernarbung und dunklen Zonen, die Blutungen entsprechen.
(Aus der Pathol.Abt. des Stadtkrankenhauses Memmingen)

		Stadt	Bogen Nr.
		Fallnummer	
Personalien	Name: Vorname:	Geb.Dat. Alter	Geschlecht m ☐ w ☐
Tumorangaben	<u>Lokalisation:</u> li. Niere ☐ re. Niere ☐ oberer Pol ☐ Mittelteil ☐ unterer Pol ☐ ganze Niere ☐ oberer Pol und Mittelteil ☐ Mittelteil und unterer Pol ☐ keine Angaben ☐ <u>maximaler Durchmesser:</u> ≤ 50 mm ☐ 51 - 60 mm ☐ 61 - 70 mm ☐ 71 - 80 mm ☐ 81 - 90 mm ☐ 91 - 100 mm ☐ > 100 mm ☐		
Grading	G ₁ = hochdifferenziert ☐ G ₂ = mitteldifferenziert ☐ G ₃ = niederdifferenziert ☐		
Histolog. Befund	<u>regionärer Lymphknotenbefall:</u> ja ☐ nein ☐ Einfachbefall ☐ Mehrfachbefall ☐ <u>gesichert:</u> hilär ☐ <u>Verdacht:</u> hilär ☐ para-aortal ☐ para-aortal ☐ para-caval ☐ para-caval ☐ intervasal ☐ intervasal ☐ iliacal ☐ iliacal ☐ Einbruch - Nierenbecken ja ☐ nein ☐ Einbruch - Fettkapsel ja ☐ nein ☐ Einbruch - intrarenale Venen ja ☐ nein ☐ Einbruch - Vena renalis ja ☐ nein ☐ Einbruch - Vena cava ja ☐ nein ☐		

Statistik - ADENOKARZINOME DER NIERE / Blatt II (1978-1981)

Personalien:							
Hausarzt:	Name:	Adresse:		Tel.Nr.:			
Klinischer Befund:	Makrohaematurie	ja	☐	nein	☐		
	Mikrohaematurie	ja	☐	nein	☐		
	Flankenschmerz	ja	☐	nein	☐		
	Tumor palpabel	ja	☐	nein	☐		
	Gewichtsverlust	ja	☐	nein	☐		
	Varikozele	ja	☐	nein	☐		
Labor- chem. Befund:	BKS erhöht	ja	☐	nein	☐		
	Hb-Wert :						
	Hk-Wert :						
	Erythrozyten :						
	Anaemie	ja	☐	nein	☐		
	<u>Leberwerte:</u>						
	LDH:	SGOT:	SGPT:	Gamma-GT:			
	Quick:	PTT:	Elphor:				
	Stauffer-Syndrom	ja	☐	nein	☐	unklar	☐
	Metastasen:	<u>Fernmetastasen:</u>	ja	☐	nein	☐	
Einfachbefall		☐	Mehrfachbefall ☐				
<u>gesichert:</u>		Lunge	☐	<u>Verdacht:</u>	Lunge ☐		
		Knochen	☐		Knochen ☐		
		Leber	☐		Leber ☐		
		Nebenniere	☐		Nebenniere ☐		
		Hirn	☐		Hirn ☐		
		Fettgewebe	☐		Fettgewebe ☐		
		Niere (kontral.)	☐		Niere (kontral.) ☐		
		Sonstige:	☐		Sonstige: ☐		

Statistik - ADENOKARZINOME DER NIERE / Blatt III (1978-1981)

Personalien :	
Operation :	Op-Datum: <u>Methode:</u> transperitoneal ☐ thoraco-abdom. ☐ lumbal ☐ <u>Verwachsungen - Nachbarorgane:</u> ja ☐ nein ☐ betroffene Organe: <u>Infiltration - Nachbarorgane:</u> ja ☐ nein ☐ betroffene Organe :
Überlebens- rate	Ende der Beobachtungszeit am : Patient verstorben ja ☐ nein ☐ Überlebenszeit (ab Op) :
T N M - Klassifikation	T ☐ N ☐ M ☐

Abb. 9 : Der verwendete Erhebungsbogen zur Erfassung und Auswertung der Daten

C Ergebnisse der statistischen Untersuchung

I. Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Differenzierungsgrade

Von den 251 histologisch klassifizierten Tumoren waren 33 ($\pm 13,1\%$) hochdifferenziert, 133 ($\pm 53\%$) mitteldifferenziert und 85 ($\pm 33,9\%$) niederdifferenziert. Dieser Befund sowie die Verteilung der einzelnen Graduierungsstufen auf die verschiedenen Kliniken werden in Tabelle 1 ersichtlich:

	Differenzierungsgrad			total
	I	II	III	
Memmingen	7 (15,22 %)	31 (67,39 %)	8 (17,39 %)	46 (100 %)
Deggendorf	11 (20,75 %)	19 (35,85 %)	23 (43,40 %)	51 (100 %)
Stuttgart	15 (9,87 %)	83 (54,61 %)	54 (35,52 %)	155 (100 %)
Gesamt	33 (13,15 %)	133 (52,99 %)	85 (33,86 %)	251 (100 %)

Tabelle 1: Tumorgraduierung nach HERMANEK bei 251 operativ entfernten Nierenkarzinomen
 I = hochdifferenziert
 II = mitteldifferenziert
 III = niederdifferenziert

Die prozentuale Häufigkeit und Verteilung der verschiedenen Malignitätsgrade war bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich (Tab. 2) und entsprach in etwa dem Verhältnis der Gesamtbetrachtung (I:II:III $\hat{=}$ 1:4:2,5). Das mittlere Alter unserer Patienten betrug bei Grad I 62,5 Jahre, bei Grad II 60,5 Jahre, bei Grad III schliesslich lag das Durchschnittsalter bei 60,2 Jahren, d.h. der Differenzierungsgrad zeigte keine wesentliche Altersabhängigkeit. Auch innerhalb der Gruppe der Männer bzw. Frauen ergab sich kein signifikanter Unterschied des mittleren Lebensalters bei hoch-, mittel- und wenigdifferenzierten Tumoren ($p = 0,2154$ bzw. $p = 0,7362$).

Geschlecht $p = 0,8312$	Differenzierungsgrad			total
	I	II	III	
Männer	20 (12,5 %)	87 (54,38 %)	53 (33,12 %)	160 (100 %)
Frauen	13 (14,28 %)	46 (50,55 %)	32 (35,17 %)	91 (100 %)

Tabelle 2 : Zusammenhang zwischen Grading und Geschlecht

II. Lokalisation des Tumors

In 54,6 % unserer Fälle (137 von 251) war die linke Niere betroffen, 114mal ($\hat{=}$ 45,4 %) konnte der Tumor an der rechten Niere lokalisiert werden. Ein gemeinsamer Befall beider Nieren wurde nicht registriert, lediglich bei einem Patienten fand sich ein Adenokarzinom links bei gleichzeitiger Metastase rechts.

Der untere Pol wies mit 41,8 % die häufigste Lokalisation innerhalb der jeweils befallenen Niere auf; es folgte der Oberpol mit 27,5 % und der Mittelteil mit 13,9 %. Hinsichtlich dieser Ergebnisse zeigten beide Nieren in etwa die gleiche prozentuale Verteilung. Bei 10,4 % der Patienten war der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung so gross, dass eine eindeutige Zuordnung zu einem der oben genannten Nierenabschnitte nicht möglich war (ganze Niere betroffen $\hat{=}$ 3,6 %, oberer Pol und Mittelteil $\hat{=}$ 2,8 %, Mittelteil und unterer Pol $\hat{=}$ 4,0 %). 16mal lagen keine genauen Angaben über die Pollokalisierung vor (Abb. 10).

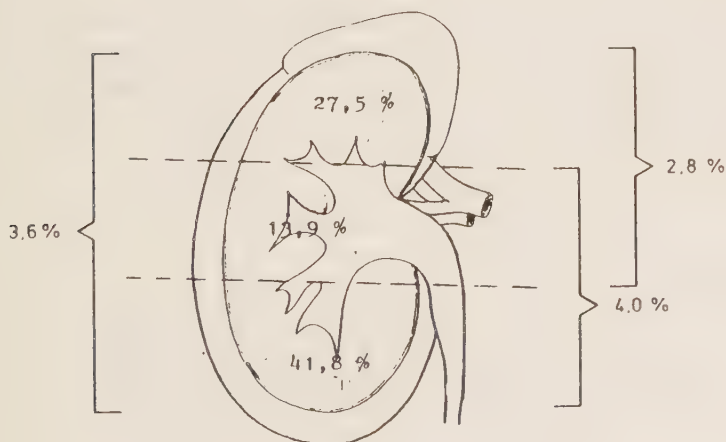


Abb. 10: Tumorlokalisation in der Niere (keine Angaben bei 6,4 %)

Korrelierte man nun den Nierenpolbefall mit dem Grading, so zeigte sich, dass der untere Pol bei 18 von 105 Befällen ($\hat{=}$ 17,1 %) - verglichen mit den beiden anderen Nierensegmenten - relativ oft den Lokalisationsort eines hochdifferenzierten Karzinoms darstellte, hingegen mit 29,5 % - wiederum im Vergleich mit den anderen Nierenabschnitten - relativ selten einen niederdifferenzierten Tumor aufwies. Bei tumorösem Befall des Oberpols und der Nierenmitte zeigte sich das genau entgegengesetzte Verhalten, also Grad I hier wesentlich seltener (Mittelteil nur 5,7 %) Grad III deutlich häufiger (v.a. Oberpol mit 43,5 %).

Weiterhin war an allen Teilabschnitten beider Nieren ein deutliches Übergewicht der Malignitätsstufen II und III gegenüber Grad I zu erkennen, wobei die mitteldifferenzierten Geschwülste jeweils den Hauptanteil ausmachten. Während sich am Unter- und Mittelteil der Niere nochmals ein deutlicher Häufigkeitsunterschied zwischen II und III ergab, war die Anzahl der Befälle hinsichtlich der eben genannten Graduierungsklassen am oberen Pol gleich. Was den Links- Rechts- Seitenvergleich betrifft, so ergaben sich hinsichtlich des Differenzierungsgrades praktisch keine prozentualen Häufigkeitsunterschiede.

Das Gesagte wird in Tabelle 3 nochmals verdeutlicht.

		Differenzierungsgrad			total n = 251
		I n = 33	II n = 133	III n = 85	
Tumorlokalisation	linke Niere	19 (13,9%)	72 (52,5%)	46 (33,6%)	137 (100 %)
	rechte Niere	14 (12,3%)	61 (53,5%)	39 (34,2%)	114 (100 %)
		n = 29	n = 107	n = 73	n = 209
	Oberpol	9 (13,0%)	30 (43,5%)	30 (43,5%)	69 (100 %)
	Mittelteil	2 (5,7%)	21 (60,0%)	12 (34,3%)	35 (100 %)
	Unterpole	18 (17,1%)	56 (53,3%)	31 (29,5%)	105 (100 %)

Tabelle 3 : Korrelation zwischen Tumorgrad, Seiten- und Nierenpolbefall
 (die 17 Fälle, bei denen entweder ein gleichzeitiger Befall des Ober- Mittelteils bzw. des Mittel-Unterteils vorlag, wurden nicht in die Tabelle aufgenommen; ebenso fanden die 9 Patienten, bei denen die ganze Niere betroffen war, in der Tabelle keine Berücksichtigung; 16mal lagen keine präzisen Angaben vor)

III. Histologischer Befund

Von allen Patienten lagen mehr oder weniger präzise Angaben über den maximalen Durchmesser des Tumors vor; die durchschnittliche Grösse lag dabei bei etwa 76 mm, 40 % aller Geschwülste massen nicht mehr als 60 mm in ihrer grössten Ausdehnung. Die genaue prozentuale Grössenverteilung kommt in Abbildung 11 zur Darstellung:

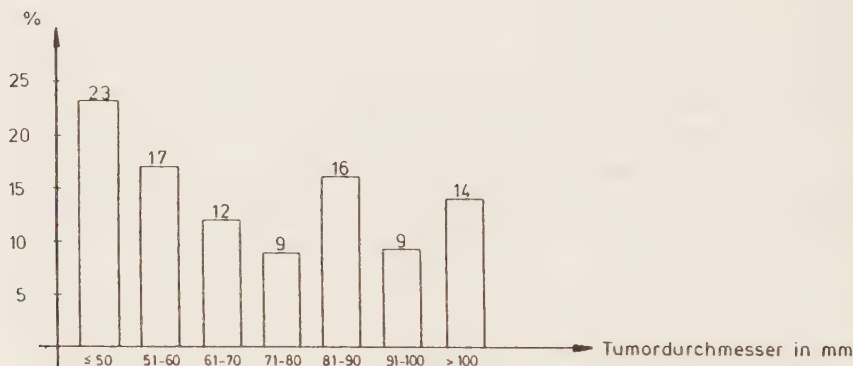


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Tumorgrösse bei 251 Nierenkarzinomen

Weiterhin konnte in 104 von 251 Fällen ($\approx 41,4\%$) ein Einbruch des Karzinoms ins Nierenbecken festgestellt werden, 87mal ($\approx 34,7\%$) wurde eine tumoröse Infiltration der Fettkapsel beobachtet; bei 67 Patienten ($\approx 26,7\%$) registrierten wir einen Tumorthrombus in der Vena renalis, während 8,4 % der Fälle (≈ 21 von 251) eine Invasion der unteren Hohlvene aufwiesen; ein nur mikroskopisch nachweisbarer, karzinomatöser Befall kleiner,

intrarenal gelegener Venen zeigte sich bei 55,6 % der histologisch untersuchten Präparate (Abb. 12).

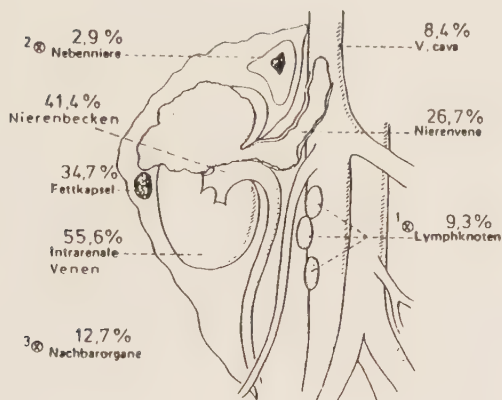


Abb. 12 : Lokale Tumorausdehnung

(mod. nach M. MARBERGER et al., 1979)

1, 2, 3⊗ siehe VI.1, VI.2, VII.

Nachdem man die einzelnen, oben angeführten Parameter mit dem Tumorgrad in Beziehung gesetzt hatte, ergab sich, dass ein niedriger Differenzierungsgrad relativ selten (14,2 %) mit kleiner Tumorgrosse und ein hoher Differenzierungsgrad noch seltener mit grosser Tumorgrosse einherging. Durch diese Beobachtung konnte statistisch belegt werden ($p = 0,0036$), dass Malignitätsgrad und maximaler Tumordurchmesser gleichmässig und negativ korrelierten.

Auch für die beiden Merkmale " Nierenbeckeneinbruch " und "Fettkapselinfiltration" zeigte sich eine hochsignifikante Beziehung zum Differenzierungsgrad des Nierenzellkarzinoms :

niederdifferenzierte Geschwülste führten dabei prozentual gesehen wesentlich häufiger zu einer intra- bzw. extra-renalen Tumorausdehnung als mitteldifferenzierte, während dies bei Tumoren des I. Grades in einem vergleichsweise nochmals deutlich geringeren Prozentsatz zu beobachten war. Die erwähnten Befunde werden in Tabelle 4 noch einmal zusammengefasst:

		Differenzierungsgrad			total n=251(100%)
		I n=33(100%)	II n=133(100%)	III n=85(100%)	
Tumordurchmesser ⊗ p = 0,0036	≤ 50 mm	11 (33,3 %)	36 (27,1 %)	12 (14,2 %)	59 (23,5 %)
	51-70 mm	10 (30,3 %)	45 (33,8 %)	17 (20,0 %)	72 (28,7 %)
	71-90 mm	9 (27,3 %)	25 (18,8 %)	28 (32,9 %)	62 (24,7 %)
	> 90 mm	3 (9,1 %)	27 (20,3 %)	28 (32,9 %)	58 (23,1 %)
Nierenbeckenbefall p = 0,0014		7 (21,2 %)	50 (37,6 %)	47 (55,3 %)	104 (41,4 %)
Fettkapsel- infiltration p = 0,0056		4 (12,1 %)	46 (34,6 %)	37 (43,5 %)	87 (34,7 %)

Tabelle 4: Korrelation zwischen Tumorgrad und Tumorausdehnung bei 251 Nierenkarzinomen

⊗ Aus statistischen Gründen erfolgte eine Einteilung der einzelnen Tumordurchmesser-Kategorien (vergleiche Abb. 11) in 4 Gruppen.

(Der angegebene p-Wert bezieht sich stets auf die Korrelation der jeweils gegenübergestellten Parameter, also z.B. Tumorgrosse und Differenzierungsgrad; das Gleiche gilt auch für alle weiteren sowie für die beiden vorangegangenen Tabellen (2 und 3)).

In der nächsten Tabelle (Tab. 5) ist der Bezug zwischen Graduierungsstufe und Veneneinbrüchen ersichtlich:

Veneneinbrüche	Differenzierungsgrad			total n=251(100%)
	I n=33(100%)	II n=133(100%)	III n=85 (100%)	
Vena renalis (makro- und mikroskopisch) p = 0,1851	5 (15,1 %)	35 (26,3 %)	27 (31,8 %)	67 (26,7 %)
Vena cava inf. p = 0,6374	2 (6,1 %)	10 (7,5 %)	9 (10,6 %)	21 (8,4 %)
Intraren. Venen (mikroskopisch) p = 0,0009				
	n=26 (100%)	n=102(100%)	n=77(100%)	⊗ n=205(100%)
	8 (30,8 %)	52 (51,0 %)	54 (70,1 %)	114 (55,6%)

Tabelle 5: Korrelation zwischen Tumorgrad und Veneneinbruch
bei 251 Nierenkarzinomen

⊗ In 46 Fällen wurde keine histologische Untersuchung auf mikroskopisch diagnostizierbare, intrarenale Veneneinbrüche durchgeführt.

Obwohl auch bei makro- und mikroskopisch erkennbarem Tumorbefall der Nierenvene bzw. der Vena cava inferior eine steigende Frequenz in der prozentualen Häufigkeit bei den verschiedenen Differenzierungsgraden festzustellen war, besteht statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgrad und diesen beiden Merkmalen. Anders sieht es jedoch bei den intrarenalen, mikroskopisch diagnostizierten Veneneinbrüchen aus; hier besteht wiederum eine hochsignifikante Beziehung ($p = 0,0009$) zwischen Tumordifferenzierung und diesem Parameter.

Weiterhin fanden wir - quasi als histologischer Nebebefund - heraus, dass Tumorgrösse mit Nierenbeckenbefall ($p = 0,0001$), Fettkapselinfiltration ($p = 0,0000$), Befall der Vena renalis ($p = 0,0008$) und V. cava ($p = 0,0415$) positiv korrelierte, das bedeutet: je grösser der Tumor, desto häufiger die oben genannten Ereignisse. Während dieser Zusammenhang für alle eben erwähnten Merkmale auf dem 5 %-Niveau eine hohe Signifikanz aufwies, konnte die Korrelation zwischen Grösse des Karzinoms und intrarenalem Venenbefall statistisch nicht belegt werden ($p = 0,2466$).

IV. Klinischer Befund

Die Schwierigkeit, ein Nierenkarzinom schon im Anfangsstadium zu erkennen, besteht darin, dass es keine echten, spezifischen Frühsymptome gibt; Beschwerden und massive klinische Zeichen treten meist erst im späten Krankheitsverlauf auf.

Die - gewöhnlich - schmerzlose Haematurie stellt dabei, neben unklaren, gastrointestinalen Beschwerden (Meteorismus, Oberbauchdruck, Rücken- oder Leistenschmerzen, Völlegefühl,

Inappetenz) sowie Müdigkeit und Leistungsminderung, das häufigste Erstsymptom eines Nierentumors dar. Voraussetzung für eine Haematurie ist im Allgemeinen, dass die Geschwulst mit dem Nierenbecken oder den Nierenkelchen in Verbindung tritt; von den in unserem Patienten-gut beobachteten 97 ($\approx$ 38,6 %) Makro- bzw. 20 ($\approx$ 8 %) Mikrohaematurie-Ereignissen wurde diese Annahme jedoch nur in 55 bzw. 2 Fällen bestätigt - die übrigen registrierten Blutungen, die also nicht aus einem Einbruch des Tumors in das Nierenbecken resultierten, müssen deshalb teils als nephritische, teils als venöse Stauungs-Blutungen aufgefasst werden.

Als Ursache des dumpfen Flanken- bzw. Lendenschmerzes der jeweils betroffenen Seite, den 37,8 % (95 von 251) unserer Patienten bei der Anamnese angaben, ist eine Nierenkapsel-dehnung durch das wuchernde Karzinom oder eine Infiltration desselben in das umgebende Gewebe, wie Muskulatur von Psoas und Zwerchfell sowie Leber, Darm und Wirbelsäule anzusehen. Die Beschwerden sind also vorwiegend durch raumfordernde Prozesse zu erklären, wobei beispielsweise der Dickdarm durch den Tumor derart verdrängt oder eingeengt werden kann, dass Ileus-artige Zustände resultieren; Schmerzen neuralgischer Art werden durch den Druck des neoplastischen Gebildes auf die in der Nachbarschaft liegenden Nervenstränge verursacht. Ebenso können kolikartige Schmerzen durch Blutkoagel mit konsekutiver Harnstauung entstehen und eine Steinkolik vortäuschen.

Mitunter ist auch ein palpabler Tumor in der Lenden-, manchmal sogar in der Oberbauchregion das erste Symptom dieser Krankheit; in unserer Studie konnte dieser Befund 49mal ($\approx$ 19,5 %) erhoben werden. Inwieweit sich die Geschwulst tasten lässt, hängt - neben dem Ernährungszustand des Kranken - vor allem von ihrer Grösse und ihrer Lokalisation ab; Nierentumore

sind nämlich meist nur dann palpabel, wenn sie vom unteren Pol ausgehen, da die Nieren - insbesondere die linke - ziemlich hoch in der Zwerchfellkuppel gelegen sind; die Richtigkeit dieser Aussagen konnte durch die von uns ermittelten Ergebnisse bestätigt werden. Die klassische Symptom-Trias: Makrohaematurie, Flankenschmerz und palpabler Tumor, die Ausdruck einer schon weit fortgeschrittenen Erkrankung ist, fanden wir nur bei 3,6 % ($\approx$ 9 von 251) aller Patienten.

Während wir einen tumorbedingten Gewichtsverlust, der bei 54 ($\approx$ 21,5 %) karzinomerkrankten Personen beobachtet wurde, als diagnostisch verwertbares Kriterium betrachteten, wurde das Auftreten subfebriler bis febriler Temperaturen bzw. erhöhter Blutdruckwerte nicht weiter berücksichtigt, da uns diese Krankheitsbilder wegen ihrer multicausalen Genese als zu unspezifisch erschienen.

Das Vorliegen einer Varikozele, welche bei Männern jenseits des 30. Lebensjahres plötzlich auftritt, ist dagegen immer tumorverdächtig; geschwulstbedingte Kompression oder in die Nierenvene einwachsende Tumorzapfen führen nämlich manchmal zum Verschluss der Vena spermatica interna mit Behinderung des venösen Abflusses. Hierdurch kommt es zu Stauungserscheinungen in diesem Gefäßbereich mit Ausbildung einer sekundären Varikozele ($\approx$ krampfaderartige Erweiterung des Plexus pampiniformis). Typisch für ein Tumorgeschehen ist die Tatsache, dass die Varikozele auch in Horizontallage unverändert und gefüllt bestehen bleibt, was bei konstitutionellen Varikozelen niemals der Fall ist. Da die linke Vena spermatica interna in die linke Vena renalis einmündet, (auf der rechten Seite treten Vena spermatica interna und Vena renalis getrennt in die Vena cava ein $\longrightarrow$ Abb. 13) kommt es durch einen Tumorzapfen in der Nierenvene oder durch externe Kompression der Venae renalis und spermatica interna auf der linken Seite

frühzeitiger zum Verschluss und damit frühzeitiger zur Varikozelenbildung als rechts.

Findet sich aber auf der rechten Seite eine tumorsymptomatische Varikozele, so kann dies bedeuten, dass die Geschwulst möglicherweise bereits mit ihren Ausläufern auf die Wand der unteren Hohlvene übergegriffen hat und wandständig geworden ist; ein kompletter Verschluss der Vena cava inferior schliesslich kann zu beidseitigen Oedemen der unteren Extremität führen. In unserem Patientenkollektiv wiesen 8 der 251 untersuchten Personen ($\hat{=}$ 3,2 %) eine Varikozelenbildung auf, die 5mal auf der linken und 3mal auf der rechten Hälfte (jedoch hier ohne Cava-Beteiligung) lokalisiert war.

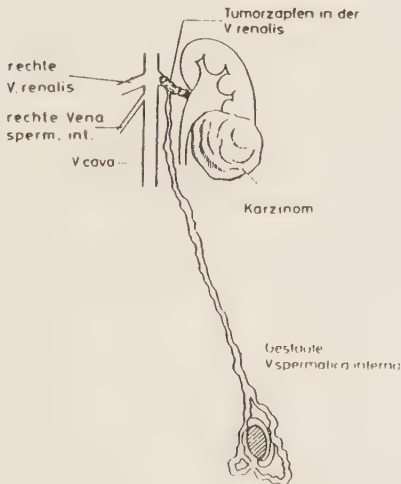


Abb. 13 : Adenokarzinom der Niere mit Tumorzapfen in der linken Vena renalis und sekundärer Varikozele
(mod. nach G. KARCHER, 1982)

Da alle in diesem Kapitel geschilderten Symptome nur einen bedingten Hinweis auf das Vorhandensein eines renalen Adenokarzinoms geben und deshalb eine genaue differentialdiagnostische Abklärung nötig ist, soll Abbildung 14 den Untersuchungsgang beim Nierenzellkarzinom, der in B (Untersuchungsgut und Methodik) bereits kurz angesprochen wurde, nochmals aufzeigen:

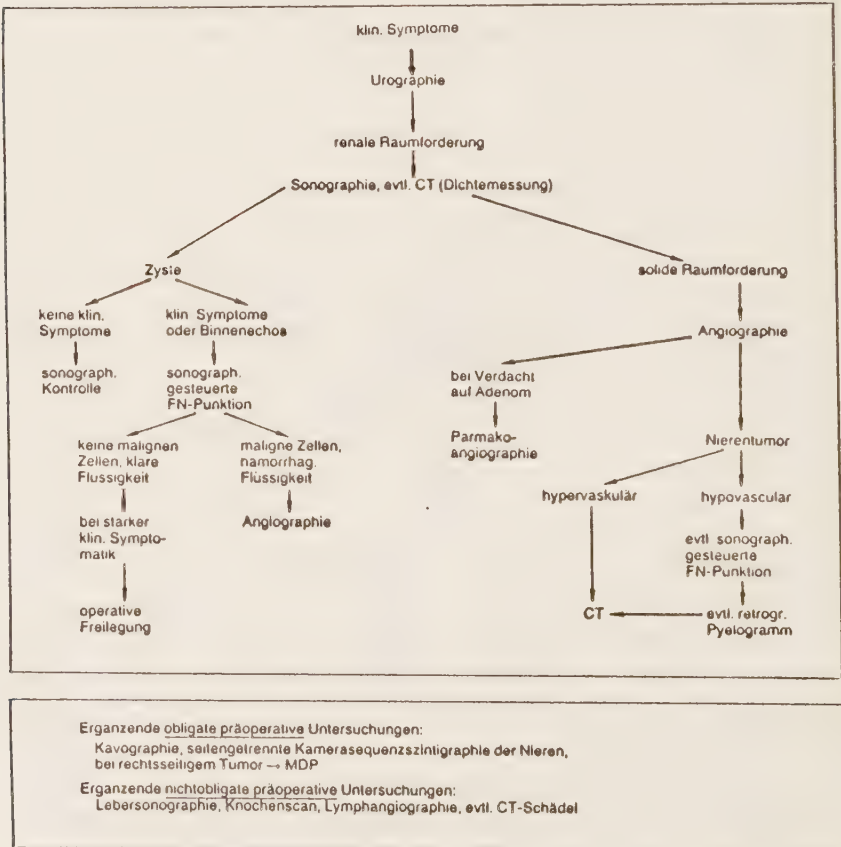


Abb. 14 : Untersuchungsgang beim Nierenkarzinom

(mod. nach E. SCHMIEDT et al., 1982)

Wie aus dem in Tabelle 6 dargestellten Vergleich zwischen der Häufigkeit der einzelnen Symptome und der prozentualen Verteilung hinsichtlich der jeweiligen Graduierungsstufen ersichtlich wird, liess sich, ausgehend von der klinischen Symptomatik, nur schwerlich eine Verbindung zum vorliegenden Malignitätsgrad herstellen: So war bei den Merkmalen "Mikrohaematurie, Flankenschmerz und palpabler Tumor" zwar ein prozentuales Überwiegen der entdifferenzierten Karzinome zu sehen, bei einer abgelaufenen Makrohaematurie wurde jedoch Grad II, bei Vorliegen einer Varikozele gar Grad I am häufigsten registriert. Die klassische Trias wiederum wurde bei allen 3 Stufen ungefähr gleich oft beobachtet. Hinsichtlich des Gewichtsverlusts traten wenigdifferenzierte Karzinome zwar wesentlich zahlreicher auf als mitteldifferenzierte, jedoch wurde die Aussagekraft dieses Ergebnisses durch die prozentuale Beteiligung starkdifferenzierter Tumore, die in ungefähr gleichem Masse wie diejenigen des III. Grades für eine starke und rapide Gewichtsabnahme verantwortlich waren, erheblich abgeschwächt.

Die statistische Überprüfung der nachfolgend aufgelisteten Ergebnisse erbrachte bei Annahme der Nullhypothese für die erwarteten und beobachteten Ereignisse ungefähr die gleichen Werte; eine signifikante Korrelation zwischen Tumorgrad und klinischer Symptomatik war somit also nicht gegeben.

Klinische Symptome	Differenzierungsgrad			total n = 251 (100%)
	I n = 33 (100%)	II n = 133 (100%)	III n = 85 (100%)	
Makrohaematurie p = 0,3460	11 (33,2 %)	57 (42,9 %)	29 (34,1 %)	97 (38,6 %)
Mikrohaematurie p = 0,8017	2 (6,1 %)	10 (7,5 %)	8 (9,4 %)	20 (8,0 %)
Flankenschmerz p = 0,1879	8 (24,2 %)	51 (38,3 %)	36 (42,4 %)	95 (37,8 %)
palpabler Tumor p = 0,1822	6 (18,2 %)	21 (15,8 %)	22 (25,9 %)	49 (19,5 %)
Trias p = 0,9793	1 (3,0 %)	5 (3,8 %)	3 (3,5 %)	9 (3,6 %)
Gewichtsverlust p = 0,0288	9 (27,3 %)	20 (15,0 %)	25 (29,4 %)	54 (21,5 %)
Varikozele p = 0,0829	3 (9,1 %)	2 (1,5 %)	3 (3,5 %)	8 (3,2 %)

Tabelle 6 : Korrelation zwischen Tumorgrad und klinischer Symptomatik
bei 251 Adenokarzinomen der Niere

V. Laborchemischer Befund

Der wichtigste Befund eines Nierenkarzinoms, der im Labor gesichert bzw. erhoben werden kann, ist der einer - in Kapitel IV bereits ausführlich besprochenen - Makro- bzw. Mikrohaematurie; schon ein einmaliges Auftreten weniger Erythrozyten im Harnsediment verlangt deshalb immer eine genaue Abklärung mit Hilfe der in Abbildung 14 dargestellten Screening-Methoden. Ebenso können Veränderungen des Blutbildes, der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie der Leberfunktionswerte - wenn auch nur relativ unspezifische - Hinweise auf ein tumoröses Geschehen geben.

Zu den haematologischen Paraneoplasien zählt dabei in erster Linie die Tumoraemie, die in 7,6 % ($\approx$ 19 von 251) unserer Nierenkarzinompatienten gefunden wurde. Eisenbindungs-Studien bei Patienten mit nicht metastasierenden Nierengeschwülsten maligner Natur ergaben, dass es sich bei dieser Anaemie um eine mikrozytäre, hypochrome Form handelt, die weiterhin gekennzeichnet ist durch ein erniedrigtes Serum-Eisen und erniedrigte Transferrinwerte bei gleichzeitiger Vermehrung des Eisens im Knochenmark und hierin insbesondere in den Makrophagen des retikulo-endothelialen Systems (38). Als Ursache für die tumorbedingte Anaemie kann der mehr oder weniger chronische Blutverlust in Form der Haematurie angesehen werden, wobei dieser Zusammenhang aber nur vordergründig besteht, da nach unseren Ergebnissen die Anaemie mit oder ohne Haematurie etwa gleichermassen ausgeprägt ist.

Die Blutkörperchensenkung, die beim Nierenkarzinom ja zum Teil extrem hohe Werte annehmen kann, war in unserem Patientenkollektiv bei über drei Viertel der Fälle ($\approx$ 78,1 %) erhöht. Obwohl die Senkungs-

geschwindigkeit bei Anwesenheit von metastatischen Streuherden in der Regel beträchtlich beschleunigt war, wurde bei 6 unserer Patienten trotz nachgewiesener Metastasierung eine niedrige oder sogar normale Senkungsreaktion beobachtet. Abgesehen von diesem Problem ist es ausserdem nicht möglich, allein an Hand der BKS zu beurteilen, ob diese nun durch bereits vorhandene Metastasen verursacht wird, da - wie bereits erwähnt - schon der Primärtumor zu stark veränderten Werten der Blutsenkung führen kann.

Das bekannteste paraneoplastische Syndrom beim Adenokarzinom der Niere rekrutiert sich aus der Gruppe der Stoffwechselstörungen; es handelt sich um das sogenannte Stauffer-Syndrom.

1961 charakterisierte M. STAUFFER (116) von der Mayo-Klinik auf dem Jahreskongress der Amerikanischen Gastroenterologen-Gesellschaft eine chronische Lebererkrankung mit Vergrösserung der Leber und Milz sowie eine ungewöhnliche Leberdysfunktion bei Patienten mit malignen Nierentumoren als Syndrom der nephrogenen Hepato-Splenomegalie; Lebermetastasen konnten dabei ausgeschlossen werden. Später bezeichnete man diese Veränderungen nach dem Erstbeschreiber als Stauffer-Syndrom. Darunter subsummieren sich erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase mit Erhöhung der Alpha-2-Globulinfraktion und der Bromsulftalein-Retention (Gamma-GT) sowie eine Hypalbuminaemie und eine Erniedrigung des Quick-Wertes (Tab. 7).

Alkalische Phosphatase	erhöht
Bromsulphthalein-Retention	erhöht
α_2 - Globuline	erhöht
Albumin	erniedrigt
Quick-Wert (Thromboplastinzeit)	erniedrigt

Tabelle 7 : Syndrom der nephrogenen Hepato-Splenomegalie,
genannt Stauffer-Syndrom

Die klinische Bedeutung dieses Syndroms liegt, über eine frühdiagnostische Hilfe hinausgehend, auch darin, dass es eine Art "Marker-Funktion" für den weiteren Verlauf der Krankheit besitzt: Eine Normalisierung der veränderten Werte ist Zeichen einer effektiven Therapie; treten die Veränderungen dagegen erneut auf oder persistieren, so kann dies als Hinweis für ein Malignom-Rezidiv bzw. für eine Metastase gewertet werden.

Wir fanden den Befund eines Stauffer-Syndroms bei 20 ($\hat{=}$ 8 %) der 251 Karzinomerkrankten, während in 9 Fällen nur eine Verdachtsdiagnose ausgesprochen werden konnte; dies lag darin begründet, dass einige der untersuchten Parameter zwar auf ein Stauffer-Syndrom hindeuteten, jedoch nicht alle, für eine sichere Abklärung unbedingt erforderlichen Enzym- und Elektrophorese-Bestimmungen durchgeführt worden waren. Diese Tatsache erwies sich aber in diesem Zusammenhang als besonders problematisch, da - wie man weiss -

isolierte Veränderungen einzelner Werte dieser paraneoplastischen Erscheinung relativ häufig vorkommen, ohne dass diesen Abweichungen für sich betrachtet eine besondere diagnostische Wertigkeit zukommt.

Inwieweit nun eine Abhängigkeit der geschilderten laborchemischen Merkmale vom Tumorgrad bestand, kommt in Tabelle 8 zur Darstellung:

Laborchemische Befunde		Differenzierungsgrad			total n=251 (100%)
		I n= 33 (100%)	II n=133 (100%)	III n= 85 (100%)	
	Anaemie p = 0,0115	0 (0 %)	7 (5,3 %)	12 (14,1 %)	19 (7,6 %)
	BKS p = 0,0008	27 (81,8%)	92 (69,2 %)	77 (90,6 %)	196 (78,1 %)
Stauffer-Syndrom	Gesicherte Diagnose	1 (3,0%)	6 (4,5 %)	13 (15,3 %)	20 (8,0 %)
	Verdachts-Diagnose	0 (0 %)	2 (1,5 %)	7 (8,2 %)	9 (3,6 %)
	Gesamt-betrachtung p = 0,0045	1 (3,0%)	8 (6,0 %)	20 (23,5 %)	29 (11,6 %)

Tabelle 8 : Korrelation zwischen Tumorgrad und laborchemischem Befund bei 251 Nierenkarzinomen

Bezüglich der Merkmale "Anaemie" und "Stauffer-Syndrom" (hier vor allem bei Verwendung der Gesamtbetrachtung) kam in statistisch hochsignifikanter Weise ($p = 0,0115$ bzw. $p = 0,0045$) zum Ausdruck, dass diese Ereignisse mit steigendem Malignitätsgrad immer häufiger in Erscheinung traten. In gleicher Weise zeigte die Analyse der Senkungsreaktion in Korrelation zum Differenzierungsgrad eine stark signifikante Abweichung der beobachteten von den, nach Durchführung des χ^2 - Tests, erwarteten Werten ($p = 0,0008$); die entdifferenzierten Karzinome waren auch hier mit einer prozentualen Häufigkeit von über 90 % eindeutig am stärksten beteiligt, jedoch zeichneten andererseits die Tumore des Grades I mit 81,1 % häufiger für einen pathologischen Senkungsprozess verantwortlich, als diejenigen der Zwischenstufe II mit 69,2 %.

VI. Metastasierung

Metastasierung ist ein absolut sicheres Zeichen der Malignität. Das schrankenlos destruierende Wachstum macht auch vor der Wand der Lymph- und Blutgefäße nicht halt; auf diese Weise gelangen Geschwulstzellen oder kleinere Geschwulstkomplexe in ihre Lichtung und werden mit der Lymphe und/oder dem Blut verschleppt. Siedeln sich diese entfernt vom Primärtumor an einer anderen Stelle ab, so bilden sie Metastasen, die aufgrund dieses diskontinuierlichen Wachstums auch als "Sekundärtumoren" bezeichnet werden.

Man unterscheidet folgende Wege der Metastasierung:

- a) Bei Verschleppung mit der Lymphe (lymphogene Metastasierung) bleiben die Tumorzellen in der Regel in den regionalen Lymphknoten stecken; gelingt es diesen Zellen zu überleben und sich weiter zu teilen, so bilden sich Lymphknotenmetastasen.
- b) Über den Ductus thoracicus können die Geschwulstzellen auch Anschluss an das venöse System erhalten, so dass eine lympho-haematogene Aussaat die Folge ist.

Kurz vor der Einmündung in den Angulus venosus gibt der Ductus thoracicus einen Ast ab, der nach Zwischenschaltung eines auf der linken Seite gelegenen, supraclaviculären Lymphknotens (sogenannte Virchow'sche Drüse) etwas kranialwärts vom Venenwinkel in die Vena jugularis einmündet. Diese topographischen Verhältnisse erklären die Beobachtung, dass sich auch ein so weitab gelegener Tumor wie das Nierenkarzinom (vor allem aber Magen- und Lebertumore) gelegentlich zuerst durch eine Lymphknotengeschwulst an der linken Halsseite bemerkbar macht (Solch eine Metastase in der Virchow'schen Drüse wurde jedoch bei keinem unserer Patienten beobachtet).

- c) Die haematogene Metastasierung wiederum ist dadurch bedingt, dass die maligne Geschwulst mit ihren Ausläufern in das - meist venöse - Gefäß-System einbricht; die Karzinomzellen gelangen dann meistens, dem Blutstrom folgend, direkt über die Venae renalis und cava sowie über pararenale und paravertebrale Anastomosen in den Kapillarfilter der angeschlossenen Organe. Über die Venae spermaticae bzw. ovaricae ist auch eine retrograde Tumorzellverschleppung möglich.

Unsere Studie zeigte, dass die Metastasierungstendenz beim Adenokarzinom der Niere relativ stark ausgeprägt ist, da bei 52 von 251 Patienten ($\hat{=}$ 20,7 %) eine gesicherte Fern- und bei 18 von 251 erkrankten Personen ($\hat{=}$ 7,2 %) eine gesicherte Lymphknoten-Metastasierung nachgewiesen werden konnte. Unter Hinzunahme der 11 bzw. 8 Verdachtsdiagnosen, bei denen eine Metastasierung mit Sicherheit weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte, würde sich der jeweilige Prozentsatz auf 25,1 % bzw. 10,4 % erhöhen.

Anhand dieser Zahlen ist ausserdem noch abzulesen, dass eine Tumor-Aussaat auf haematogenem Wege etwa 2,5mal so häufig stattfand, als dies bei der lymphogenen Streuung der Fall war.

1. Lymphknotenbefall

In 22,7 % der Fälle ($\hat{=}$ 57 von 251) waren bei der Operation aus verschiedenen Gründen (Alter, schlechter AZ, multiple Fernmetastasen etc.) keine Lymphknoten entnommen worden; da aber ohne den histologischen Befund keine definitive Aussage über das Vorliegen einer Lymphknoten-Metastase getroffen werden kann, wurden die eben erwähnten 57 Fälle, worunter auch die aufgrund einer durchgeführten Lymphographie oder eines suspekten makroskopischen Bildes in situ gestellten 8 Verdachtsdiagnosen ($\hat{=}$ 3,2 %) fallen, in den nachfolgenden Darstellungen nicht weiter berücksichtigt. Gesicherte Lymphknotenbefälle wurden in unserem Patientenkollektiv bei 18 Patienten ($\hat{=}$ 9,3 % ; n = 194) gefunden, wobei 13mal ($\hat{=}$ 6,7 %) eine solitäre bzw. 5mal ($\hat{=}$ 2,6 %) eine multiple Befallsform vorlag.

Eine lymphogene Absiedelung ereignet sich beim Nierenkrebs erfahrungsgemäss hauptsächlich in den Lymphgefässen und -knoten des Nierenstiels, an den regionären paraaortalen und paracavalen, sowie den juxta regionalen iliaca len Lymphknoten. Die von uns ermittelte Metastasenhäufigkeit in den beschriebenen Nodi lymphatici zeigt Abbildung 15:

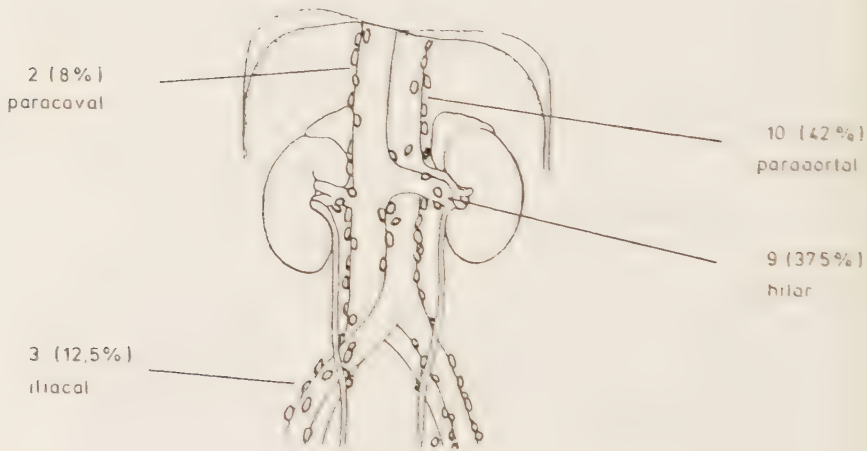


Abb. 15 : Lokalisation und Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen beim Adenokarzinom der Niere
(n = 24 gesicherte LK-Metastasen,
nachgewiesen bei 18 von 194 Patienten)

Man erkennt, dass sich die Metastasen wesentlich häufiger paraaortal und hilär als iliacaal und paracaval manifestierten; die Auswertung ergab ausserdem - dies ist der Abbildung nicht zu entnehmen -, dass die iliakalen Lymphknoten nur im Rahmen eines Mehrfachbefalls betroffen waren.

Tabelle 9 veranschaulicht zudem sehr deutlich, dass niederdifferenzierte Geschwülste, prozentual gesehen, fast doppelt so oft für den tumorösen Befall eines Lymphknotens verantwortlich waren wie hoch- und mitteldifferenzierte Karzinome zusammen. Mehrfachbefälle sahen wir praktisch nur bei Grad III. Aufgrund der hier relativ kleinen Fallzahlen wurde die Yates'sche Korrektur durchgeführt, die für die erstgenannte Beobachtung ein signifikantes Ergebnis erbrachte. Auch der Vergleich der einzelnen, betroffenen Nodi lymphatici spiegelte das Überwiegen der entdifferenzierten Tumore wieder, wobei dies besonders ausgeprägt bei den hilären Lymphknoten zum Ausdruck kam.

Weiterhin liess sich feststellen, dass der Lymphknotenbefall nicht nur vom Tumorgrad, sondern in statistisch hochsignifikanter Weise auch von der Tumorgrösse ($p = 0,0032$) sowie dem Vorliegen einer Fettkapselinfiltration ($p = 0,0000$) abhängig war; bei 11 der 18 beobachteten Patienten mit histologisch gesicherter Lymphknoten-Metastasierung nämlich betrug der Geschwulstdurchmesser über 90 mm, 13mal ging die Metastase mit einem Einbruch des Tumors in die renale Fettkapsel einher. Ähnlich deutlich stand die Befallshäufigkeit der Lymphknoten auch mit der - allerdings nur makroskopischen ($\hat{=}$ Vena renalis und Vena cava) - Veneninvasion in Beziehung ($p = 0,0126$ bzw. $p = 0,0035$).

Lymphknoten- metastasen		Differenzierungsgrad			total n=194 (100%)
		I n=26 (100%)	II n=105 (100%)	III n= 63 (100%)	
Befallsform	Einfachbefall	2 (7,7 %)	3 (2,9 %)	8 (12,7 %)	13 (6,7 %)
	⊗ Mehrfachbefall	0	1 (0,9 %)	4 (6,3 %)	5 (2,6 %)
	Σ Befälle p = 0,0554 (≙ Anzahl der betroff. Pat.)	2 (7,7 %)	4 (3,8 %)	12 (19,0 %)	18 (9,3 %)
Lokalisation	hilär p = 0,0179	0	1 (0,95 %)	8 (12,7 %)	9 (4,6 %)
	paraaortal p = 0,0518	2 (7,7 %)	2 (1,9 %)	6 (9,5 %)	10 (5,1 %)
	paracaval p = 0,0731	0	1 (0,95 %)	1 (1,6 %)	2 (1,0 %)
	iliacal p = 0,0788	0	1 (0,95 %)	2 (3,2 %)	3 (1,6 %)
	gesamt p = 0,0502	2 (7,7 %)	5 (4,75 %)	14 (22,2 %)	24 (12,3 %)

Tabelle 9: Korrelation zwischen Tumorgrad und Lymphknotenmetastasen
bei 194 Nierenkarzinomen (bei 57 Patienten war keine
Lymphknotenentnahme erfolgt)

⊗ hierbei sind 2 oder mehrere Lymphknoten betroffen, wobei es
sich durchaus um Nodi des gleichen Lokalisationsgebietes
handeln kann (z.B. Befall zweier hilärer LK)

Als weiterer interessanter Befund ist die mit jeweils über 13 % nahezu 3fach höhere Lymphknoten-metastasenhäufigkeit bei in Ober- und Mittelteil entstandenen Karzinomen im Vergleich zu den im Unterpol lokalisierten Tumoren (5 %) zu nennen. (Siehe hierzu Tabelle 12 .)

2. Fernmetastasen

Neben den in Kapitel V geschilderten Symptomen können auch Atembeschwerden oder Reizhusten, Spontanfrakturen, Aszitesbildung sowie neurologische Ausfälle als Folge eines fernmetastatischen Prozesses der erste Hinweis auf das Vorliegen einer bösartigen Nierengeschwulst sein.

Neben der klinischen Untersuchung wurden routinemässig bei sämtlichen 251 Patienten die relevanten Laborwerte auf das Vorliegen von Metastasen überprüft. Röntgen-Aufnahmen der Lunge waren in allen Fällen verfügbar und bei Verdacht auf Knochenmetastasen konnte auf zusätzliche Skelett-Aufnahmen zurückgegriffen werden. Die systematische Metastasensuche wurde daneben, bei entsprechender Indikation, noch durch die Knochen-, Leber- und Hirnszintigraphie sowie durch Computer-Tomogramm-Aufnahmen ergänzt. Mit Hilfe dieser Screening-Methoden wurde bei 52 Erkrankten eine sichere Fernmetastasierung befundet, 11mal dagegen konnte - trotz sorgfältiger Abklärung - nur der Verdacht auf Anwesenheit metastatischer Streuherde erhoben werden; bezüglich dieser 11 Verdachtsdiagnosen gilt das unter C.VI.1. Gesagte, nämlich dass alle diese unklaren Fälle in den nachfolgenden

Abbildungen und Tabellen keine Berücksichtigung finden.

Bei den 52 Patienten nun ($\hat{=}$ 21,6 %; $n = 240$), die als sichere Metastasenträger galten, herrschte 32mal ($\hat{=}$ 13,3 %) ein Einfach- und 20mal ($\hat{=}$ 8,3 %) ein Mehrfachbefall vor. Dabei zeigten mehr als 75 % der Kranken (41 von 52) vor bzw. während der Operation tumoröse Zellabsiedlungen in anderen Organen, während die sog. Sekundärtumoren bei knapp 1/4 der betroffenen Personen (11 von 52) erst in der postoperativen Phase auftraten. Dem Zeitpunkt der Diagnosestellung kam in unserer Studie jedoch keine weitere Bedeutung zu, da das zeitliche Auftreten der Fernmetastasen hinsichtlich der im Vordergrund stehenden Korrelation zwischen Malignitätsgrad und Metastasen irrelevant war.

Wie der nächsten Abbildung (Abb. 16) zu entnehmen ist, waren von einer metastatischen Aussaat des Nierenkarzinoms in erster Linie die Lungen (27 %), das Skelett-System (23 %) sowie die Leber (13,5 %) betroffen, während dagegen die anderen Organe eine vergleichsweise wesentlich geringere Metastasenaffinität aufwiesen; unter dem Begriff "Sonstige" wurden Körperstrukturen wie Peritoneum, Mesenterium, Schilddrüse, Dura und Weichteile, die jeweils nur zu einem kleinen Prozentsatz befallen waren, zusammengefasst.

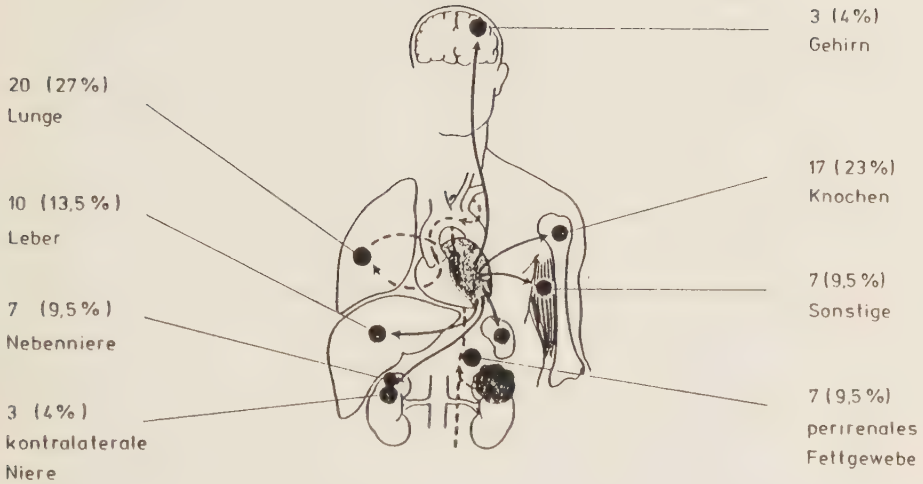


Abb. 16 : Prozentualer Anteil der Organe
bei gesicherter Fernmetastasierung
(n = 74 gesicherte Fernmetastasen,
nachgewiesen bei 52 von 240 Patienten)

(aus "KLINISCHE UROLOGIE", Thieme Verlag 1973)

Fernmetastasen		Differenzierungsgrad			total n=240 (100%)
		I n= 33(100%)	II n=126(100%)	III n=81(100%)	
Befallsform	Einfachbefall	1 (3 %)	12 (9,5 %)	19 (23,5 %)	32 (13,3 %)
	Mehrfachbefall	1 (3 %)	6 (4,8 %)	13 (16,0 %)	20 (8,3 %)
	Σ Befälle p= 0,8287 (≈ Anzahl der betroff. Pat.)	2 (6 %)	18 (14,3 %)	32 (39,5 %)	52 (21,6 %)
Lokalisation	Lunge p = 0,0001	0	9 (7,2 %)	11 (13,6 %)	20 (8,3 %)
	Knochen p = 0,0003	2 (6 %)	4 (3,2 %)	11 (13,6 %)	17 (7,1 %)
	Leber p = 0,0005	0	3 (2,4 %)	7 (8,6 %)	10 (4,2 %)
	Nebenniere p = 0,0001	0	3 (2,4 %)	4 (4,9 %)	7 (2,9 %)
	Hirn p = 0,0003	0	2 (1,6 %)	1 (1,2 %)	3 (1,2 %)
	Periren. Fettgew. p = 0,0001	1 (3 %)	1 (0,8 %)	5 (6,1 %)	7 (2,9 %)
	Kontralat. Niere p = 0,0004	0	1 (0,8 %)	2 (2,5 %)	3 (1,2 %)
	Sonstige p = 0,0002	0	2 (1,6 %)	5 (6,1 %)	7 (2,9 %)
	gesamt p = 0,0000	3 (9 %)	25 (19,8 %)	46 (56,8 %)	74 (30,8 %)

Tabelle 10: Korrelation zwischen Tumorgrad und Fernmetastasen bei 240
Nierenkarzinomen (11 Pat. entfallen, da bezüglich einer
Metastasierung keine sichere Aussage getroffen werden konnte)

Die Analyse der in Tabelle 10 aufgelisteten Ergebnisse erbrachte eine statistisch hochsignifikante Abhängigkeit ($p = 0,0000$) der Metastasierung vom Tumorgrad, da Karzinome des Grades III in weit mehr als einem Drittel der Fälle zu einer Metastasierung führten (39,5 %), Tumoren der Graduierungsstufen I und II hingegen relativ selten (6 % bzw. 14,3 %) für einen metastatischen Prozess verantwortlich zeichneten. Die Verteilung auf die einzelnen Organe spiegelte diesen Befund in ähnlich deutlicher Weise wieder, wobei zu erkennen war, dass ein renales Adenokarzinom I. Grades, wenn überhaupt, dann vorwiegend Skelettmetastasen induzierte.

Anhand der nächsten Tabellen (Tab. 11 und 12) kann man feststellen, dass das Ausmass der Metastasierung - neben dem Tumorgrad - auch von anderen Parametern abhängig war; so ergab sich für die Merkmalspaare Fernmetastasen/Tumordurchmesser sowie Fernmetastasen/Fettkapselinfiltration ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,0064$ bzw. $p = 0,0010$) : ein grosser Tumor führte nämlich gut 4mal so oft zu einer Metastasierung wie ein kleiner, bei einer tumorösen Infiltration der Fettkapsel war die Metastasenrate gegenüber einer auf das Nierenparenchym beschränkten Geschwulst um den Faktor 2,4 erhöht. Lag ein Befall der Nodi lymphatici vor, so traten in 37,5 % der Fälle Fernmetastasen auf, während diese bei blanden Lymphknoten wesentlich seltener (12,5 %) beobachtet wurden ($p = 0,0005$). Dagegen war eine entsprechende Beziehung zum Nierenbeckeneinbruch wie auch zu den mikroskopisch und makroskopisch diagnostizierbaren Veneneinbrüchen

statistisch nicht nachzuweisen; es deutete sich lediglich - was das letztgenannte Merkmal betrifft - eine steigende prozentuale Metastasierungstendenz mit zunehmendem Kaliber der jeweils betroffenen Venen an (Tabelle 11) .

Zudem zeigte sich bei dieser Betrachtung ein in C. II. und C. VI. 1. bereits angesprochenes, unterschiedliches Tumorverhalten je nach intra-renaler Lokalisation: ein Karzinom am Oberpol führte nämlich prozentual gesehen fast doppelt so oft zu einer fernmetastatischen Streuung (28,6 %) wie ein Tumor am unteren Pol (15,0 %) ; bezüglich des Lymphknotenbefalls (vergleiche C. VI. 1.) trat dieser Unterschied mit einer circa dreifach höheren Metastasierungsquote bei im oberen sowie mittleren Nierensegment entstandenen Geschwülsten sogar noch deutlicher zu Tage; die genannten Ergebnisse zeigten jedoch auf dem 5 % -Niveau keine Signifikanz (Tabelle 12) .

		Gesicherte Fernmetastasen
Tumordurchmesser (n=240) p = 0,0064	58 (=100%) x 50 mm	5 (8,6 %)
	70 (=100%) x 51-70 mm	12 (17,1 %)
	58 (=100%) x 71-90 mm	16 (27,6 %)
	54 (=100%) x 90 mm	19 (35,2 %)
Fettkapselinfiltr. (n=240) p = 0,0010	81 (=100%) x ja	28 (34,6 %)
	159 (=100%) x nein	24 (15,1 %)
Nierenbecken-E. (n=240) p = 0,0913	96 (=100%) x ja	22 (22,9 %)
	144 (=100%) x nein	30 (20,8 %)
Einbruch intrar.Ven. (n=198) p = 0,9402	110 (=100%) x ja	26 (23,6 %)
	88 (=100%) x nein	19 (21,6 %)
Einbruch Ven.renal. (n=240) p = 0,3087	65 (=100%) x ja	18 (27,7 %)
	175 (=100%) x nein	34 (19,4 %)
Einbruch Ven.cava (n=240) p = 0,2262	21 (=100%) x ja	7 (33,3 %)
	219 (=100%) x nein	45 (20,5 %)
LK-Befall (n=240) p = 0,0005	16 (=100%) x ja	6 (37,5 %)
	168 (=100%) x nein	21 (12,5 %)
	56 (=100%) x nicht entnommen	25 (44,6 %)

Tabelle 11: Korrelation zwischen Fernmetastasen und histologischem Befund beim Adenokarzinom der Niere (die 11 Verdachtsdiagnosen entfallen)

Metastasen	⊗ oberer Pol	Mitte	unterer Pol
	n= 63 (100%)	n=35 (100%)	n=100 (100%)
Fernmetastasen p = 0,1292	ja 18 (28,6 %)	8 (22,9 %)	15 (15,0 %)
nein 45 (71,4 %)	27 (77,1 %)	85 (85,0 %)	
	n= 53 (100%)	n=26 (100%)	n= 80 (100%)
LK-Metastasen p = 0,1894	ja 7 (13,2 %)	4 (15,4 %)	4 (5,0 %)
nein 46 (86,8 %)	22 (84,6 %)	76 (95,0%)	

Tabelle 12: Korrelation zwischen intrarenaler Tumorlokalisation und Metastasierung beim Adenokarzinom der Niere
(die 57 Fälle, bei denen keine Lymphknoten entnommen worden waren, entfallen)

⊗ vergleiche Tabelle 3

VII. TNM- Staging

Besonders exakt lassen sich die Tumore nach dem TNM-System, das erstmals 1943 von DENOIX entwickelt wurde (50) klassifizieren. Die Ausdehnung des Primärtumors wird dabei mit $T_0 - T_4$ bezeichnet; sie reicht vom fehlenden Nachweis eines Tumors über den kleinen Tumor ohne Nierenvergrösserung bis hin zum Übergreifen auf benachbarte Organe. Der Befall der regionären und juxtaregionären Lymphknoten wird mit $N_0 - N_4$ gekennzeichnet; N_0 bedeutet, dass der Lymphknoten tumorfrei ist, N_4 weist einen Befall von Lymphknoten aus, die ausserhalb des regionalen Lymphabflussgebietes - also iliacal, mediastinal oder supraclaviculär - als erste Filterstation gelegen sind. Die Fernmetastasierung wird durch M_1 gekennzeichnet; eine frühere Klassifizierung unterschied nach Art und Anzahl der Metastasen. Der für das Nierenkarzinom so typische Venenbefall kann, zusätzlich zur TNM-Formel, mit dem Buchstaben V angegeben werden. Wir bevorzugten bei unserer Untersuchung, abweichend von der UICC-Definition, die 1976 von HERMANEK et al. (46) vorgeschlagene Einteilung, derzufolge mit V_1 der nur mikroskopisch nachweisbare Befall kleiner venöser Gefässe, mit V_{2a} der Tumoreinbruch in die Vena renalis und mit V_{2b} die Tumormassen beinhaltende Vena cava inferior bezeichnet wird. Sind die Minimalanforderungen für eine Bestimmung nicht erfüllt bzw. ist eine Aussage wegen fehlender Untersuchungen nicht möglich, wird der betreffende Buchstabe mit x gekennzeichnet ($T_x N_x M_x V_x$). Nach histo-pathologischer Sicherung ist postoperativ eine p-Kategorie sinn- gemäss der T-Einteilung möglich.

Tabelle 13 stellt die genauen Definitionen der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 1979 (121,122) für die einzelnen TNM-Kriterien zusammenfassend dar, wobei die ergänzenden Abbildungen (Abb. 17-24) den jeweiligen Sachverhalt nochmals optisch veranschaulichen sollen.

-
- T₀ - Kein Primärtumor nachweisbar
T₁ - Kleiner Tumor, ohne Nierenvergrößerung,
umschriebene Kelch- oder Gefäßverdrängung (Abb. 17)
T₂ - Ausgedehnter Tumor mit Verformung oder Vergrößerung der Niere,
Kelch- oder Nierenbeckeneinbruch. Angiographisch ist die Kontinuität
des Nierenkortex erhalten (Abb. 18)
T₃ - Übergreifen auf das perirenale Fett (Fettkapselinfiltration),
das peripelvine Fett oder die Hilusgefäße (Abb. 19)
T₄ - Invasion der Nachbarorgane oder der Bauchwand (Abb. 20)

N₀ - Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N₁ - Befall eines einzelnen homolateralen, regionalen Lymphknotens (Abb. 21)
N₂ - Befall kontralateraler, bilateraler oder multipler regionaler
Lymphknoten (Abb. 22)
N₃ - Fixierte regionale Lymphknoten (nur intraoperativ beurteilbar (Abb. 23))
N₄ - Befall juxta regionaler Lymphknoten (Abb. 24)

M₀ - Kein Nachweis von Fernmetastasen
M₁ - Solitäre oder multiple Fernmetastasen vorhanden

V₀ - Venen tumorfrei
V₁ - Tumoreinbruch in kleine, intrarenal gelegene, venöse Gefäße
(nur mikroskopisch beurteilbar)
V_{2a} - Vena renalis enthält Tumorgewebe (Abb. 19)
V_{2b} - Tumoreinbruch in die Vena cava (Abb. 20)
-

Tabelle 13: TNM-Klassifikation des Nierenkarzinoms (UICC, 1979)

T = Tumor , N = Node (Lymphknoten),

M = Metastasen, V = Venen (nach HERMANEK)



Abb. 17



Abb. 18

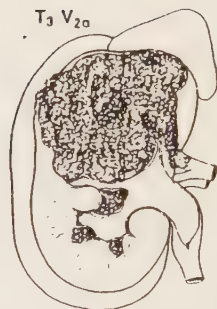


Abb. 19

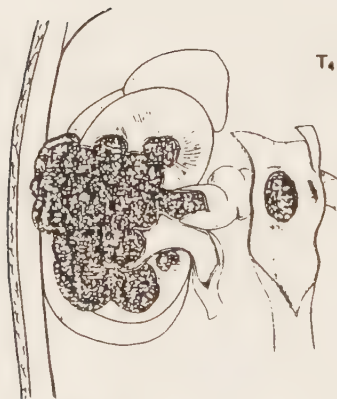


Abb. 20

Sämtliche Abbildungen
sind dem TNM-Atlas
der UICC
(Springer-Verlag 1982)
entnommen

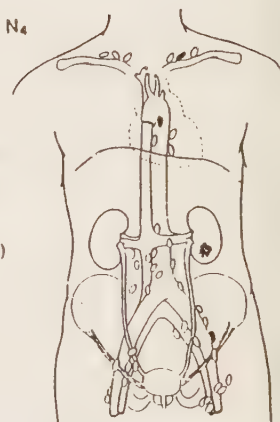


Abb. 24

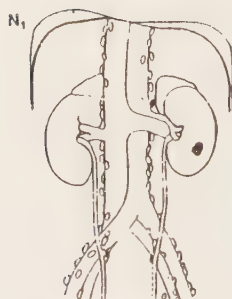


Abb. 21

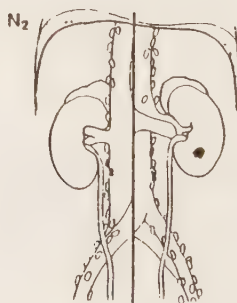


Abb. 22

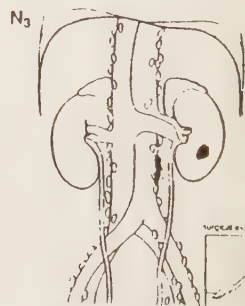


Abb. 23

Der Nachteil des TNM-Stagings besteht in der hohen Anzahl verschiedener Kombinationsmöglichkeiten, wodurch viele Gruppen mit relativ kleinen Fallzahlen entstehen, die auch bei einer multizentrischen Studie mit grossem Krankengut, wie in unserem Fall, die Aussagen relativieren. Die Verwendung der TNM-Formel bietet aber auf der anderen Seite den grossen Vorteil, dass sie auf einen Blick eine exakte, zusammenfassende Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung gibt und somit zu einer problemlosen, internationalen Verständigung beiträgt; ausserdem kann das TNM-System jederzeit auf die in der Vergangenheit bevorzugt angewandte Stadieneinteilung von ROBSON und HOLLAND (96, 55 , Abb. 25) umklassifiziert werden, was umgekehrt nicht möglich ist.

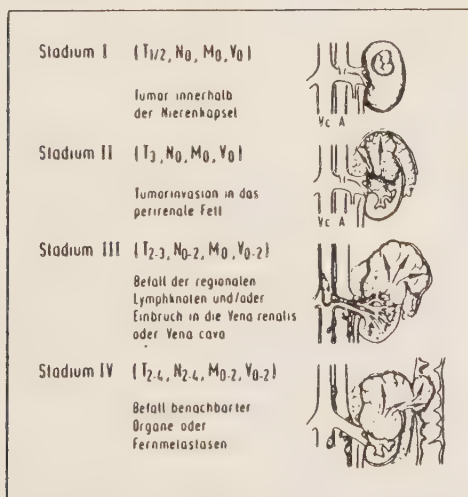


Abb. 25 : Stadieneinteilung des Nierenkarzinoms (nach J.M. HOLLAND, 1973)

V.c.= Vena cava inferior,

A. = Aorta abdominalis

Aufgrund der oben erwähnten mannigfaltigen Kombinationsmöglichkeiten verzichten wir auf eine tabellarische Auflistung der einzelnen TNM-Formelhäufigkeiten, zeigen dafür aber in einem Balkendiagramm die prozentuale Verteilung und Häufigkeit der jeweiligen TNM-Einzelkriterien auf (Abb. 26).

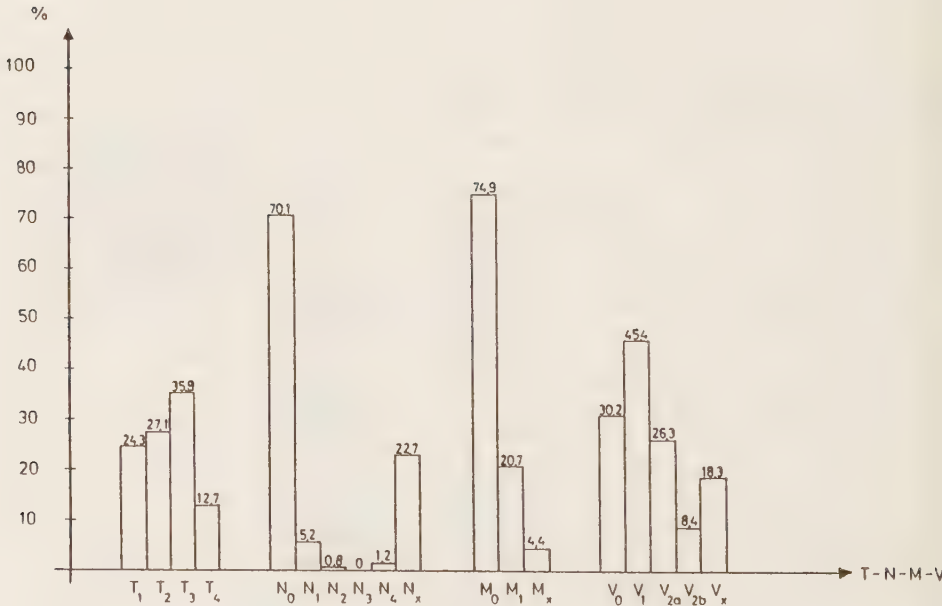


Abb. 26: Adenokarzinom der Niere; operatives Krankengut der 3 (in B.) genannten urologischen Abteilungen (1.1.1978-31.12.1981; n = 251)

(Bei V muss in Rechnung gestellt werden, dass bei einigen Patienten ein gleichzeitiger Befall mehrerer Venentypen vorlag)

Bezüglich der Tumorkategorie T ergab sich ein deutliches Überwiegen der T_3 -Geschwülste mit 35,9 % , hinsichtlich des Venenbefalls lagen die mikroskopisch diagnostizierbaren, intrarenalen Veneneinbrüche (V_1) mit 45,4 % an der Spitze. Was die Merkmale N und M betrifft, so waren erwartungsgemäss N_0 mit 70,1 % bzw. M_0 mit 74,9 % am häufigsten vertreten.

Nachdem wir das Staging dem Grading gegenübergestellt hatten, zeigte sich, dass hochdifferenzierte Karzinome am häufigsten zu einer Tumorausdehnung T_1 (39,4 %), entdifferenzierte Geschwülste wiederum vor allem zu einer T_3 -Ausprägung (37,6 %) führten; da aber die Tumoren T_3 in unserer Studie etwa 3mal so oft registriert wurden wie diejenigen der Stufe T_4 , (siehe Abb. 26) ist es sicherlich sinnvoll, die in Tabelle 14 dargestellten Häufigkeitsverteilungen bezüglich des Merkmals T noch unter einem anderen Blickwinkel zu analysieren : 17 der 32 nachgewiesenen T_4 -Tumoren (also über die Hälfte) liessen sich nämlich dem Malignitätsgrad III zuordnen, bei den Geschwülsten der Klasse T_3 hingegen war dies nur bei ca. einem Drittel (32 von 90) der Fall; letztgenannte zeigten sich dafür wieder besonders häufig bei mitteldifferenzierter Graduierung (54 von 90), während T_2 - Karzinome hinsichtlich dieser Betrachtung eine ausgewogene Verteilung aufwiesen. Die Tumorausdehnung T_1 trat zwar ebenfalls eindeutig bevorzugt bei Tumoren des Differenzierungsgrades II auf (40 von 61), wurde aber, im Gegensatz zu T_{2-4} häufiger bei hoch- als bei niederdifferenzierten Karzinomen beobachtet. Die statistische Überprüfung dieser Beziehungen erbrachte mit $p = 0,0001$ einen hochsignifikanten Wert. Ebenso ergab sich für die Merkmale N und M ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der einzelnen Malignitätsgrade in der Form,

dass sich die jeweilige Metastasenquote, insbesondere die der Fernmetastasen, mit abnehmender Tumordifferenzierung deutlich erhöhte.

Da die TNM-Klassifikation im Prinzip nur eine Zusammenfassung des histologischen Befundes sowie der LK- und Fernmetastasenereignisse darstellt, spiegelt sie verständlicherweise die in C.III, vor allem aber die in C.VI.1. und C.VI.2. beschriebenen Ergebnisse wieder.

TNM	Differenzierungsgrad			total n=251 (100%)
	I n =33 (100 %)	II n=133 (100 %)	III n=85 (100 %)	
p = 0,0001 T ₁ T ₂ T ₃ T ₄	13 (39,4 %)	40 (30,1 %)	8 (9,4 %)	61 (24,3 %)
	12 (36,4 %)	28 (21,0 %)	28 (32,9 %)	68 (27,1 %)
	4 (12,1 %)	54 (40,6 %)	32 (37,6 %)	90 (35,8 %)
	4 (12,1 %)	11 (8,3 %)	17 (20,0 %)	32 (12,8 %)
p = 0,0493 N ₀ N ₁ N ₂ N ₄ N _x	24 (72,7 %)	101 (76,0 %)	51 (60,0 %)	176 (70,1 %)
	2 (6,1 %)	3 (2,3 %)	8 (9,4 %)	13 (5,2 %)
	0	0	2 (2,4 %)	2 (0,8 %)
	0	1 (0,7 %)	2 (2,4 %)	3 (1,2 %)
	7 (21,2 %)	28 (21,0 %)	22 (25,8 %)	57 (22,7 %)
p = 0,0000 M ₀ M ₁ M _x	31 (93,9 %)	108 (81,2 %)	49 (57,7 %)	188 (74,9 %)
	2 (6,1 %)	18 (13,5 %)	32 (37,6 %)	52 (20,7 %)
	0	7 (5,3 %)	4 (4,7 %)	11 (4,4 %)

Tabelle 14 : Korrelation zwischen Tumorgrad und TNM-Klassifikation bei 251 Nierenkarzinomen

VIII. Überlebensrate

Abschliessend soll noch auf den wohl wichtigsten Punkt unserer Untersuchung, nämlich die prognostische Bedeutung der unterschiedlichen Tumordifferenzierung eingegangen werden. Trotz einer maximalen Beobachtungszeit von nur 4 Jahren bestand nach dem Log-Rank- (bzw. Mantel-Cox-) Test ein deutlich signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$) zwischen dem Malignitätsgrad des Nierenkarzinoms und der Überlebenszeit; vor allem innerhalb der ersten 3 Jahre, in der die Anzahl der beobachteten Patienten noch relativ gross war, kam diese Korrelation sehr stark zum Ausdruck (Abb. 27).

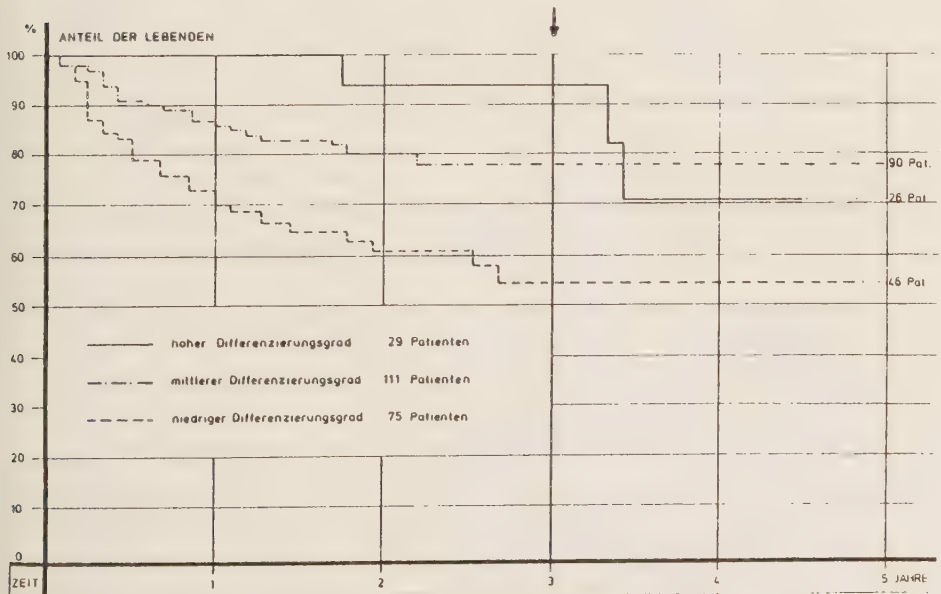


Abb. 27: Überlebenszeiten von 215 Adenokarzinom-Patienten in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad, ausgehend vom Operationsdatum ($p=0,001$). 33mal lagen keine Angaben über den Krankheitsverlauf vor, in 3 Fällen (Diabetes, Leukämie, Suizid) bestand kein unmittelbarer, kausaler Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Todesursache.

Der Einfluss des histologischen Differenzierungsgrades wurde, wie die Graphik zeigt, in einer (unkorrigierten) 3-Jahres-Überlebensrate von 94 % bei gutdifferenzierten (G_1), von 78 % bei mittel- (G_2) und 54 % bei schlechtdifferenzierten (G_3) Nierentumoren offenbar.

Das weibliche Geschlecht wies mit einer 100-, 73- bzw. 60-prozentigen Überlebensquote eine etwas günstigere Prognose auf, als dies bei den männlichen Patienten mit 91-, 81- und 51 Prozent bei üblicher Gradeinteilung der Fall war.

Neben dem Tumorgrad wurde die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Patienten in statistisch signifikanter Weise auch von anderen Faktoren beeinflusst: hierbei sind in erster Linie die Merkmale "Stauffer-Syndrom, Lymphknoten- und Fernmetastasen" zu nennen, bei deren Auftreten die Überlebenszeiten rapide absanken; dabei fiel auf, dass sich ein nachgewiesenes Stauffer-Syndrom mit einer Überlebensrate von nur 20 % prognostisch gesehen mit Abstand am ungünstigsten auswirkte (Fernmetastasen z.B. 39 %). Ebenso kam der Tumorkategorie T eine erhebliche prognostische Bedeutung zu; nach 3 Jahren lebten von den Patienten mit Tumoren der Gruppe T_1 nämlich noch 86 %, während dagegen die von einem Karzinom der Ausdehnung T_4 Betroffenen eine Überlebensquote von nur 25 % aufwiesen. Der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,0000$ hochsignifikant. Ähnliches gilt für die Parameter "Infiltration des Tumors in die Fettkapsel bzw. das Nierenbecken", da bei Vorliegen dieser Ereignisse auch hier die Mortalität stark zunahm; die Tumorgrosse sowie der Befall der verschiedenen venösen Nierengefäße zeigten dagegen zwar eine tendenziöse, aber keine signifikant negative Wirkung auf die Überlebenschance. Hinsichtlich der intrarenalen Tumoralokalisation deutete sich ebenfalls eine, im Vergleich zu Ober- und Mittelteil (69 %ige Überlebensquote), bessere Prognose bei Befall des Unterpoles an (74 %), jedoch konnte auch dieses Ergebnis statistisch nicht abgesichert werden. Die geschilderten Befunde werden in Tabelle 15 nochmals zusammenfassend dargestellt

		3 Jahres- Überlebensrate
Tumordurchmesser (n=215) p = 0,4510	≤ 50 mm	82 %
	51 - 71 mm	70 %
	71 - 90 mm	72 %
	> 90 mm	65 %
Nierenbeckeneinbruch (n=215) p = 0,0222	ja	63 %
	nein	80 %
Fettkapselinfiltr. (n=215) p = 0,0005	ja	53 %
	nein	83 %
Einbruch intrar. V. (n=169) p = 0,5620 ⓧ ¹	ja	72 %
	nein	79 %
Einbruch V. renalis (n=215) p = 0,0789	ja	63 %
	nein	75 %
Einbruch V.cava (n=215) p = 0,9500	ja	66 %
	nein	73 %
Tumorkategorie T (n=215) p = 0,0000	T ₁	86 %
	T ₂	82 %
	T ₃	72 %
	T ₄	25 %
Stauffer-Syndrom (n=215) p = 0,0004	ja	20 %
	unklar	71 %
	nein	78 %
IK-Metastasen (n=215) p = 0,0003	ja	33 %
	LK nicht entnommen	53 %
	nein	82 %
Fernmetastasen (n=215) p = 0,0000	ja	39 %
	Verdacht	36 %
	nein	83 %
Pollokalisation (n=178) p = 0,6538 ⓧ ²	o.P.	69 %
	Mitte	69 %
	u.P.	74 %

Tabelle 15: Abhängigkeit der 3 Jahres-Überlebensquote von histologischen Veränderungen, Pollokalisation des Tumors, Stauffer-Syndrom und Metastasierung in Prozent bei 215 Adenokarzinomen der Niere

ⓧ^{1,2} vergleiche Tabelle 5 bzw. Tabelle 3

D. Diskussion

Schon mehrere Autoren haben eine Einteilung der renalen Adenokarzinome aufgrund histologischer Kriterien durchgeführt und die Beziehung zur Tumorausbreitung und Prognose untersucht (ANGERVALL et al., 1978; ARNER et al., 1965; FOOT et al., 1951; HAND et al., 1932; HERMANEK et al., 1976 a und b; LIEVEN et al., 1978; MYERS et al., 1968; RICHES et al., 1964; ROBSON et al., 1969; SKINNER et al., 1971).

Wie Tabelle 16 zu entnehmen ist, variierte dabei die Häufigkeit der einzelnen Malignitätsgrade im Krankengut verschiedener Untersucher erheblich (lediglich HERMANEKs und unsere Ergebnisse zeigten in etwa eine Übereinstimmung), was einerseits auf unterschiedlichen Einteilungsdefinitionen beruhen mag, andererseits aber auch auf die Schwierigkeiten der histologischen Klassifizierung hindeutet.

	Riches 1964	Robson 1969	Myers 1970	Hermanek 1976	Angervall 1978	eigene Ergebnisse
Grad I	46 %	62 %	21 %	10 %	28 %	13 %
Grad II	36 %	19 %	50 %	51 %	32 %	53 %
Grad III	18 %	19 %	29 % III+IV	39 %	40 %	34 %

Tabelle 16: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade bei verschiedenen Autoren (mod. nach H.J.G. BLOOM, 1973)

Auch innerhalb unseres Patientenkollektives variierten Häufigkeit und Verteilung der 3 Differenzierungsgrade, vor allem Grad II und III, je nach Krankenhaus relativ stark (siehe Tab. 1, Seite 21) , was unter Umständen in einer, trotz hier einheitlich definierter Kriterien, nicht zu vermeidenden, individuell unterschiedlichen Beurteilungsweise der histologischen Präparate durch die verschiedenen Pathologen begründet sein könnte. Auch die je nach Untersucher differierende Anzahl der angefertigten Schnittblöcke spielte hierbei möglicherweise eine Rolle, da ja eine repräsentative Aussage bezüglich der histologischen Struktur des Karzinoms erst bei einer relativ grossen Zahl von mikroskopierte Schnittpreparaten des an mehreren verschiedenen Stellen der Geschwulst entnommenen Tumormaterials gewährleistet ist.

Nachdem es sich aber, trotz der eben beschriebenen Probleme, in der Vergangenheit immer wieder gezeigt hatte, dass mit Hilfe des Gratings Aussagen über den wahrscheinlichen weiteren Verlauf der Erkrankung möglich sind, erwies sich uns der Differenzierungsgrad der Karzinome als brauchbares Kriterium für deren Malignität.

Nahezu die gesamte Fachliteratur beschreibt ein bevorzugtes Auftreten des Nierenkarzinoms beim männlichen Geschlecht, wobei sich die Werte für das Verhältnis Männer : Frauen, wie auch in unserer Studie, meistens zwischen 1,5 : 1 (EGGER et al., 1979) und 3:1 (ROBSON et al., 1969) bewegten. Diese Feststellung spricht, ebenso wie die etwas besseren Überlebensquoten der weiblichen Patienten, für die von BOJAR et al. (1978) und SCHRÖDER (1981) vertretene Hypothese einer durch Progesteron-Rezeptoren vermittelten Hemmwirkung auf den Tumorstoffwechsel;

da Nierenzellkarzinome nachweislich spezifische Progesteron und andere Steroidhormone bindende Proteine enthalten, könnte nämlich das Auftreten intermittierend hoher Progesteronspiegel bei der Frau die Ursache für die zu Ungunsten des Mannes ungleiche Geschlechtsverteilung hinsichtlich der Tumorfrequenz sein. Einen weiteren bestätigenden Hinweis in dieser Richtung liefert die in Abbildung 2 (siehe Seite 9) dargestellte geschlechtsbezogene Altersverteilung, derzufolge sich die prozentuale Relation männlich : weiblich ab dem 50. Lebensjahr (also postklimakterisch bei versiegender Gestagenproduktion) in etwa nivellierte und mit zunehmendem Alter sogar zu Ungunsten der Frauen verschob.

Das Adenokarzinom der Niere wurde praktisch von allen Autoren hauptsächlich im 6. und 7. Dezennium beobachtet, wobei in Übereinstimmung mit unseren Angaben bei BÖTTIGER et al. (1966), COX et al. (1970), EGGER et al. (1979), PATEL et al. (1978), RAFLA (1970) und THOMPSON et al. (1975) das 7. Lebensjahrzehnt überwog; auch das Durchschnittsalter lag bei den meisten Untersuchungen einheitlich zwischen 57 und 60 Jahren. Jedoch konnte weder bei den in der Literatur dokumentierten noch in der von uns durchgeführten Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad, Alter und Geschlecht festgestellt werden.

Was den Seitenvergleich angeht, so war in knapp 55 % unserer Fälle die linke Niere betroffen, wie es in einem ähnlichen Prozentsatz auch EGGER et al. (1979), HERMANEK et al. (1976 b), KOFLER et al. (1975) und OCHSNER et al. (1973) mitgeteilt haben; COX et al. (1970), PATEL et al. (1978) sowie SWANSON et al. (1982) fanden hingegen mehr rechts-

seitige Tumoren (ca. 56 %). Anhand dieser relativ geringen prozentualen Unterschiede ist jedoch zu erkennen, dass generell keine der beiden Nieren bevorzugt befallen wird, was ALTWEIN (1979), RATTENHUBER et al. (1981) und RICHES et al. (1951) auch bestätigten. Bezüglich der intrarenalen Tumorlokalisation zeigten die ermittelten Ergebnisse dagegen grössere Abweichungen: während nämlich ALTWEIN (1979) wie auch wir eine eindeutige Bevorzugung des unteren Poles registrierten, wies bei EGGER et al. (1979), MURPHY et al. (1965) und SELBERG (1974) der Oberpol die häufigste Geschwulstlokalisation innerhalb der betroffenen Niere auf; das mittlere Nierensegment wiederum war bei allen Verfassern einheitlich relativ selten der Ausgangspunkt eines tumorösen Prozesses.

Die nach den in C.II. (Tab. 3) vorliegenden Befunden bestehende Vermutung, nämlich dass die karzinomatöse Infiltration des unteren Nierenpoles gegenüber dem Mittelteil, vor allem aber gegenüber dem oberen Pol eine, in Bezug auf den Differenzierungsgrad, günstigere Prognose biete, wird durch die Tabellen 12 bzw. 15, die eine geringe Metastasierungsquote bzw. bessere Überlebensrate bei Unterpolbefall erkennen lassen, zusätzlich gestützt; gegen diese Annahme spricht allerdings die Tatsache, dass am Unterpol lokalisierte, hochdifferenzierte Tumoren in 3 Fällen Metastasen setzten (2 mal Fernmetastasen, 1mal Lymphknotenmetastase), während dies in der Nierenmitte nur 1mal (LK), am oberen Pol hingegen überhaupt nicht geschah. Da alle diese Beobachtungen aber statistisch nicht abgesichert werden konnten und zudem in der Fachliteratur zu diesem Problem bisher kaum Stellung genommen wurde (lediglich MURPHY et al., 1965, verneinen eine Abhängigkeit von anatomisch-topographischer und histologischer Situation) sollte der Zusammenhang zwischen Unterpol-

lokalisation des Karzinoms, Grading und Prognose anhand anderer Patientenkollektive weiter untersucht und geprüft werden.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen berichteten auch HAND et al. (1932), MEISTER (1981) , LIEVEN et al. (1978), RICHES (1958) und SKINNER et al. (1971), dass eine lokale Tumorausbreitung (Nierenbeckeneinbruch, Fettkapselinfiltration) wesentlich häufiger bei niedriger als bei hochdifferenzierter Graduierungsstufe vorkommt. LIEVEN et al. (1978) stellten , wie auch wir, zusätzlich eine negative Korrelation zwischen Tumorgrad und Tumordurchmesser fest (d.h. grosse Tumoren fanden sich weit häufiger bei schwach- als bei gutdifferenzierten Karzinomen und umgekehrt). Bezüglich der Veneninfiltration durch die Geschwulst lag der von uns festgestellte Anteil der Vena cava-Beteiligung mit 8,4 % im Bereich der in der Literatur angegebenen Zahlen, die sich zwischen 3 % und 9 % bewegen (ARKLESS, 1965; HERMANEK et al., 1976 b ; HÖHE et al., 1982; MARSHALL et al., 1970; OCHSNER et al., 1973; ROBSON et al., 1969; SCHEFFT et al., 1978; SKINNER et al., 1972 b). Demgegenüber variierten die Angaben über die Befallshäufigkeit der intrarenalen venösen Gefässe bzw. der Vena renalis wesentlich stärker: während wir für die V_1 - und V_{2a} - Ereignisse eine prozentuale Beteiligung von 55,6 % bzw. 26,7 % ermittelten, fanden sich die Werte anderer Autoren zwischen 28 % - 49 % für die Infiltration der Venae intrarenales (EGGER et al., 1979; HERMANEK et al., 1976 b; HÖHN et al., 1982) bzw. sogar zwischen 6,3 % - 46 % für die tumoröse Invasion der Nierenvene (COX et al., 1970, EGGER et al., 1979; HERMANEK et al., 1976 b; HÖHN et al., 1982; KLEIN et al., 1974; MIDDLETON et al., 1967; PETCOVIĆ et al., 1975).

Bei dieser Gelegenheit sei kurz bemerkt, dass - wie es SKINNER et al. (1972 b) und WALZ et al. (1980) mitgeteilt haben - ein im Lumen der Vena renalis befindlicher Tumorthrombus über die untere Hohlvene bisweilen bis ins Atrium des rechten Herzens verwuchern kann. CHLEPAS et al. (1977), HERMANEK et al. (1976 a), HÖHN et al. (1982), LIEVEN et al. (1978), MYERS et al. (1968), RICHES (1958), SCHMIEDT et al. (1981) und SKINNER et al. (1971), nicht dagegen HAND et al. (1932) erkannten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Grading und Veneneinbrüchen, während sich bei unserer Studie eine derartige, signifikante Beziehung lediglich für die nur mikroskopisch diagnostizierbaren, nicht aber für die makroskopisch beurteilbaren Befälle (Vena renalis, Vena cava inferior) ergab. Bei einer anders gewählten, von den meisten oben genannten Autoren bevorzugten Einteilung (Veneneinbrüche gesamt: ja/nein) zeigten unsere Daten dagegen auch eine signifikante Korrelation zum Differenzierungsgrad, was aber auf den hohen Anteil der intrarenalen Veneninfiltrationen, die ja, wie kurz vorher erwähnt, einen überaus deutlichen Bezug zum Grading aufwiesen ($p = 0,0009$), zurückzuführen sein dürfte. Auch dieses Ergebnis unterstreicht somit nur die von HERMANEK et al. (1976b) und MOSTOFI et al. (1967) beschriebene Abhängigkeit der ausschliesslich histologisch nachweisbaren Invasion kleiner, intrarenal (bzw. intratumorös) gelegener, venöser Gefässe vom Tumorgrad. Bei unserer, sowie der von HÖHN et al. (1982) und SCHMIEDT et al. (1981) durchgeführten Untersuchung kam in diesem Zusammenhang auch dem Geschwulstdurchmesser, vor allem bei Befall der grossen Venen, eine Bedeutung zu, wobei nach unserer und KARCHERS (1978) Ansicht auch die Lokalisation und Expansionsrichtung des Karzinoms

(in Richtung des Nierengefäßsstiels) eine gewisse Rolle spielen; das Gesagte gilt auch für die weiter vorne bereits angesprochene Infiltration von Tumorgewebe in die Fettkapsel bzw. in das Nierenhohlraumsystem.

Bezüglich des klinischen Bildes zeigte die statistische Überprüfung der in C.IV. (Tab. 6) aufgelisteten Ergebnisse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und Differenzierungsgrad, d.h. also, ausgehend von der Symptomatologie des Nierenkarzinoms kann nicht auf die Malignität des Tumors geschlossen werden.

Diese Schlussfolgerung wurde jedoch durch die Dokumentationen anderer Verfasser - mit Ausnahme von BÖTTIGER et al. (1966) - die widersprüchlich zu unseren Befunden (Grad II dominierend, Grad I und III ungefähr gleich oft) ein häufigeres Auftreten von Makrohaematurie-Ereignissen bei Karzinomen mit niedriger Differenzierung registrierten, weder bestätigt noch widerlegt. Laut RATTENHUBER et al. (1981) scheint neben der topographischen Lage des Tumors auch sein histologischer Malignitätsgrad in enger Beziehung zum zeitlichen Intervall zwischen erster Haematurie, was BAUER et al. (1981) und SCHMIEDT et al. (1982) als das wichtigste Frühsymptom eines renalen Adenokarzinoms bezeichneten, und Diagnosestellung zu stehen; entdifferenzierte Geschwülste neigen nämlich zu einem aggressiveren Wachstum und führen deshalb in der Regel früher zu einer massiven und damit für Patient und Arzt praktisch nicht zu übersehenden Haematurie, als dies bei den hochdifferenzierten Nierentumoren der Fall ist. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die Sonographie neben der Computer-Tomographie derzeit die einzige Methode darstellt, mit der es möglich

ist, eine solide Raumforderung im Bereich der Niere bereits im Frühstadium zu diagnostizieren; die Aussagekraft der Sonographie übertrifft zudem bei weitem die der Angiographie, wobei das Urogramm bei Tumoren der Grössenordnung bis zu 30 mm völlig versagt (FAUL et al., 1982).

Eine Zusammenstellung der Häufigkeiten typischer Symptome des Adenokarzinoms der Niere, die bei den verschiedenen Autoren etwa ähnlich verteilt waren (Tab. 17) zeigt, dass sich das prozentuale Auftreten dieser klinisch fassbaren Beschwerdebilder, die im Grossen und Ganzen Ausdruck eines eher schon fortgeschrittenen Tumorwachstums sind (vor allem die klassische Trias, die vor einiger Zeit allgemein noch als Frühsymptom gewertet wurde, ist für diesen Befund bezeichnend), (FISCHER et al., 1976; HOFFMANN et al., 1980; SCHMIEDT 1973; WARREN et al., 1970) in den letzten 30 Jahren trotz verbesserter Aufklärung und Diagnostik nur unwesentlich verändert hat.

Klinische Symptomatik	Riches 1951	Grabstald 1964	Warren 1970	Rüedi 1975	Fischer 1976	Rattenhuber 1979	eigene Ergebn.
Makrohaematurie	62 %	59 %	32 %	63 %	59,3 %	67 %	38,6 %
Mikrohaematurie	-	-	-	-	11,8 %	-	8,0 %
Flankenschmerz	50 %	40-50 %	24 %	49 %	29,0 %	34 %	37,8 %
Palpabler Tumor	34 %	40-80 %	34 %	46 %	21,3 %	19 %	19,5 %
Trias	11 %	-	5 %	20 %	-	13 %	3,6 %
Gewichtsverlust	-	33 %	22 %	53 %	17,8 %	26 %	21,5 %
Varikozele	1,2%	-	-	-	-	6 %	3,2 %
Fieber	-	11-33 %	13 %	12 %	-	6 %	-
Hypertonie	-	-	-	-	7,1 %	15 %	-

Tabelle 17: Häufigkeit typischer Symptome beim Nierenkarzinom
in unterschiedlichen Patientenkollektiven
(mod. nach U. RATTENHUBER et al., 1981)

Im Gegensatz zu der von uns vertretenen Meinung, nämlich dass febrile Temperaturen sowie erhöhte Blutdruckwerte wegen ihrer unspezifischen, multicausalen Genese diagnostisch und prognostisch nicht verwertbar sind, halten MARBERGER et al. (1979), RATTENHUBER et al. (1981) und SCHMIEDT et al. (1982) rezidivierende, vor allem nachts auftretende Fieberschübe ohne Leukozytose für ein typisches Anzeichen des Nierenzellkrebses. Ursache dieser Temperatursteigerung ist nach Ansicht der Untersucher die Absorption von nekrotischen Geschwulstzellen bzw. - wie CRANSTON et al. (1973) erkannten - die Resorption von pyrogenen Substanzen, die von den Tumorzellen selbst oder von im Tumor befindlichen Leukozyten gebildet werden. Im Krankengut der eben genannten Verfasser fanden sich desweiteren 10-15 % Karzinompatienten mit neoplastisch bedingtem Hypertonus, welcher möglicherweise durch ausgedehnte arterio-venöse Shunts (SCHMIEDT et al., 1982), Polyglobulie und Hyperkalzämie (BAUER et al., 1981), einen Goldblattmechanismus im Rahmen der Kompression intrarenaler Gefäße bzw. der Nierenarterie durch die maligne Wucherung (RATTENHUBER et al., 1981) oder durch tumorspezifische, reninähnliche Pressorsubstanzen (SELBERG 1974) bedingt ist. SUFRIN et al. (1977) stellten interessanterweise zwar eine enge Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Höhe der Reninwerte, jedoch keine Beziehung zwischen gemessener Reninkonzentration und Hypertonie fest.

Eine Stellungnahme zur Frage, ob zwischen Malignitätsgrad und Stauffer-Syndrom ein Zusammenhang besteht, war in der gesamten, uns zur Verfügung stehenden Literatur nicht dokumentiert; unsere Studie jedenfalls ergab eine hochsignifikante Korrelation bezüglich dieser beiden Kriterien.

Während wir in 20 Fällen, entsprechend 8 %, ein gesichertes Stauffer-Syndrom, d.h. eine Veränderung sämtlicher, von STAUFFER (1961) geforderten Parameter ohne sonstige Lebererkrankung fanden, reichten die prozentualen Angaben anderer Veröffentlichungen von 4,7 % (LUDWIG et al., 1982) bis 15 % (BAUER et al., 1981; SCHMIEDT et al., 1982). Daneben mussten bei LUDWIG et al. (1982) sowie bei MARBERGER et al. (1979) wegen teilweise unvollständiger Untersuchungen einige Befunde - wie auch bei uns - als fraglich oder unklar klassifiziert werden. Das Problem der Pathogenese dieser paraneoplastischen Veränderungen, die per definitionem "an das Vorhandensein eines malignen Tumors gebunden sind, die aber nicht auf das Vorliegen von Metastasen (in diesem speziellen Falle Lebermetastasen) zurückzuführen sind " (BOUDIN, 1961) versuchten dagegen schon mehrere Autoren zu beleuchten; so wird als Ursache für die Erhöhung der Alkalischen Phosphatase beim nichtmetastasierenden Nierenkarzinom die Sekretion eines Isoenzym der AP - das sogenannte Regan-Isoenzym - durch die Tumorzellen angenommen (BAUER et al., 1978). Beim in das Skelett metastasierenden renalen Adenokarzinom rührt die abnorme Enzymkonzentration dagegen von einer erhöhten Osteoblastenaktivität in der Metastase her. Stammt die vermehrt gefundene alkalische Phosphatase nun vom Primärtumor im Sinne einer paraneoplastischen Syndromkomponente, so normalisiert sich jene nach Tumorentfernung im Gegensatz zu einer skelettmetastasenbedingten Erhöhung der Alkalischen Phosphatase. Aufgrund dieser auch therapeutisch wertvollen Unterscheidungsmöglichkeit ist die Alkalische Phosphatase im Serum einer der wenigen Laborparameter, dessen Bestimmung bei Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom nicht unterlassen werden sollte (BAUER et al., 1981). Die Erhöhung der α_2 -Globuline

könnte auf die gesteigerte Konzentration des Haptoglobulins, eines sogenannten "Akute-Phase-Proteins", das normalerweise 24 % der α_2 -Fraktion umfasst, zurückzuführen sein (BOWMANN et al., 1968). Da sich eine Hyperhaptoglobulinämie aber auch bei verschiedenen Infekten, Entzündungen und anderen neoplastischen Erkrankungen zeigt, ist sie diagnostisch somit weder für ein Neoplasma im Allgemeinen noch für ein Nierenkarzinom im Besonderen beweisend (Mc PHEDRAN et al., 1972). Dennoch ist eine erhöhte Haptoglobinkonzentration das oft herausragendste Zeichen des Stauffer-Syndroms, da ein Ausbleiben der Normalisierung dieses Proteins nach erfolgter Nephrektomie meist eine schlechte Prognose bedeutet. Der erniedrigte Quick-Wert wird nach WINKELMAN et al. (1973) ursächlich nicht als Ausdruck einer Leberfunktionsstörung angesehen, sondern mit der Hemmung der Thromboplastinzeit durch Fibrinogen-Spaltprodukte erklärt (GIRMAN et al., 1973). Von den ursprünglich als Leberdysfunktion gewerteten Parametern des Stauffer-Syndroms verbleibt lediglich die erhöhte Bromsulphthaleinretention (Gamma-GT) als Laborwert, der auf eine direkte Leberschädigung hindeutet (UTZ et al., 1970). WARREN et al. (1970) fanden darüber hinaus noch bei 70 % der Patienten mit nephrogener Hepato-Splenomegalie einen Anstieg des indirekten Bilirubins sowie der γ -Globulinfraktion.

Zusammenfassend dazu kann man sagen, dass diese Labor constellation, was auch JACOBI et al. (1976) bestätigten, sicherlich poly-ätiologischer Natur und nicht - wie früher vermutet (STAUFFER, 1961) - ein Hinweis auf einen gestörten Leberstoffwechsel ist. Obwohl die Ursache der weiter zunehmenden Leberbeteiligung noch nicht geklärt ist und

weiterer Erforschung bedarf, muss das Stauffer-Syndrom, wie LUDWIG et al. (1982) postulierten, als ein spezifischer Tumor-Marker des Nierenparenchymkrebses betrachtet werden. Was die restlichen, von uns untersuchten Laborbefunde angeht, so berichteten VAN DER WERF-MESSING et al. (1981) über eine - auch bei unserer Studie beobachtete - Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Blut-senkungsgeschwindigkeit (Senkungsreaktion bei entdifferenzierten Karzinomen am stärksten); ebenso wurde der von uns erhobene Befund, nämlich dass eine tumorbedingte Anaemie mit/oder Haematurie etwa gleichermassen ausgeprägt ist, durch die von Mc LAUGHLIN III (1979) ermittelten Ergebnisse gestützt. Nach SCHETTLER et al. (1980) ist die Tumoranaemie eher durch eine in ihrem Mechanismus bisher unbekannte Eisen-Stoffwechselstörung, ähnlich der bei den Infektanaemien , und eine relative Knochenmarksinsuffizienz begründet, was auch die von GREENBERG et al. (1971) beschriebene, hypochrome Form der Anaemie (siehe dazu S.37) erklären würde.

Andererseits haben nach BAUER et al. (1981) aber auch bis zu zwei Drittel der Patienten mit Nierenkarzinom ein erhöhtes Erythropoetin, welches die Reifung der roten Blutkörperchen stimuliert und somit für die in 1 % - 3 % der Fälle beobachtete Polyglobulie bzw. Polyzythaemie als ursächlicher Faktor in Betracht kommt; auch in unserem Patientenkollektiv fanden sich pathologisch erhöhte Haematokrit- und Haemoglobinwerte in einem, dem oben angegebenen Prozentsatz vergleichbaren Masse.

HAND et al. (1932) fanden in Übereinkunft mit RICHES (1958), aber im Gegensatz zu BÖTTIGER (1970), CHLEPAS et al. (1977), CLAES (1963) HERMANEK et al. (1976 a, 1981) , MEISTER (1981), MURPHY et al. (1965), LIEVEN et al. (1978), SKINNER et al. (1971) und unseren Ergebnissen keine Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit von Metastasen und dem Malignitätsgrad des Primärtumors. CHLEPAS et al. (1977) und HERMANEK (1981) wiesen darauf hin, dass mit einer lymphogenen Metastasierung in erster Linie bei histologischem Differenzierungsgrad III, bei Infiltration der Capsula adiposa, bei einem Geschwulstdurchmesser von mehr als 10 cm und bei makroskopisch diagnostizierbarer Veneninvasion zu rechnen ist, was wir anhand der von uns gewonnenen Erkenntnisse bestätigen können. Da aus der makroskopischen Beschaffenheit (Grösse, Konsistenz) der Lymphknoten aber nur ein sehr vager Rückschluss auf das Vorliegen von Metastasen möglich ist und die Lymphographie aufgrund ihrer mangelnden Zuverlässigkeit auch keine gesicherten Aussagen diesbezüglich liefern kann (EGGER et al., 1979; KESSLER et al., 1981), ist in jedem Falle der histologische Befund unerlässlich. Diese Forderung wird durch die Erfahrungen von HERMANEK (1981), wonach der Anteil an Lymphknoten-Metastasen bei nur makroskopisch suspektem Bild bei 14 % lag, sich dieser Prozentsatz bei systematischer Dissektion jedoch fast auf das Doppelte (27 %) erhöhte, eindrucksvoll unterstrichen. HERRLINGER et al. (1982), die wie wir einen bevorzugten Befall der paraaortalen Nodi lymphatici beobachteten, bezweifelten in diesem Zusammenhang die Annahme einer umschriebenen, homolateral begrenzten, ersten Filterstation, da sie bei rechtsseitigen Tumoren eine Solitärmetastase präaortal neben dem Abgang der Arteria mesenterica inferior, bei linksseitigen Karzinomen sogar in zwei Fällen Einzelmetastasen interaorto-caval vorfanden.

Trotz der eben beschriebenen Lymphknotenbefälle muss berücksichtigt werden, dass der Nierenkrebs wegen einer ausgesprochenen Gefässaffinität vorwiegend haematogen metastasiert (ALTWEIN, 1979; JACOBI et al., 1978; RICHES et al., 1951; ZOLLINGER, 1966) und zwar laut ALTWEIN (1979) und ZOLLINGER (1966) unabhängig von der Tumorgrösse; das zuletzt Gesagte steht allerdings im Gegensatz zu den von uns erhobenen Befunden. Dagegen stimmen wir wiederum mit RAFLA (1970) überein, der keine Beziehung zwischen einer tumorösen Veneninfiltration und dem Vorliegen von Fernmetastasen erkennen konnte (eine gegenteilige, diesen Punkt betreffende Meinung vertreten HERMANEK et al., 1976 b; und MYERS et al., 1968); eine Begründung für dieses doch etwas Überraschende Ergebnis lässt sich jedoch nicht geben.

Hinsichtlich der Organbevorzugung der Fernmetastasen (gesicherte Fernmetastasen fanden sich vor allem in der Lunge, der Rest verteilte sich mit abnehmender Häufigkeit auf Knochen, Leber, Hirn und andere Strukturen) herrschte wiederum Einigkeit, wobei unsere Prozenzhäufigkeiten mit 27 %, 23 %, 13,5 % und 4 % gemäss obiger Reihenfolge wie auch die von SAITOH et al. (1982) etwas unterhalb der von BENNINGTON et al. (1975), EGGER et al. (1979), JACOBI et al. (1978), KARCHER (1982), MARBERGER et al. (1979), RICHES et al. (1951) und WESTENFELDER et al. (1982) angegebenen Werte (47-60 %, 24-52 %, 14-35 %, 5,7-14 %) lagen. Da aber, wie Tabelle 15 (Seite 65) verdeutlicht, die Mortalitätsquoten der als "metastasenverdächtig" eingestuft, mit denen der als gesichert geltenden fernmetastatischen Prozessen fast identisch waren (dies gilt in einem etwas schwächeren Masse auch für die Lymphknotenbefälle) und die Verdachtsdiagnosen somit gross- teils als bestätigt betrachtet werden dürfen, kann man

davon ausgehen, dass unsere Zahlen bei Hinzunahme dieser fraglichen Fälle in etwa der in der Literatur mitgeteilten Häufigkeitsverteilung entsprechen. Ein sogenanntes okkultes Nierenkarzinom, d.h. ein morphologisch verifizierbarer Tumor, der sich primär extrarenal manifestiert (tritt durch Fernmetastasen in Erscheinung, ohne dass urologische Symptome vorliegen) weicht nach JACOBI et al. (1978) Erfahrungen von dieser allgemeinen Metastasenprädominanz ab - zwei Drittel aller Metastasen betreffen hier nämlich das Skelettsystem.

Nach SELBERG (1974) und KARSTENS'et al. (1978) Angaben führt kaum ein anderes Tumorleiden so oft zu Wirbelsäulenmetastasen, die den Spinalkanal erreichen und eine mehr oder weniger starke Kompression des Rückenmarks bewirken; daher die relativ häufigen inkompletten oder kompletten Querschnittssyndrome beim Adenokarzinom der Niere. Weiterhin kann diese neoplastische Wucherung eine Verdrängungsmielopathie mit resultierender unzureichender Erythrozytenbildung (siehe Seite 78, Anaemie!) nach sich ziehen.

HALLWACHS et al. (1981), PATEL et al. (1978), SKINNER et al. (1972) und SWANSON et al. (1982) sind im übrigen der Meinung, dass zum Zeitpunkt der Diagnose eines Nierentumors bereits 25-57 % der Patienten okkulte oder manifeste Metastasen aufweisen. Die Tochtergeschwülste zeigten dabei im Krankengut von JACOBI et al. (1978) stets morphologische Charakteristika des Primärtumors, unter Umständen sogar einen höheren Differenzierungsgrad als das Karzinom selbst; nie waren die Filiae dagegen weniger differenziert als die Ausgangsgeschwulst.

Die in den Fachdokumentationen mehrfach erwähnte klinische Stadieneinteilung nach HOLLAND et al. (1973) und ROBSON et al. (1969), die laut HERMANEK et al. (1976 a, 1981), LIEVEN et al. (1978), SCHMIEDT et al. (1981), SKINNER et al. (1971) und WALZ et al. (1982) einen deutlichen Bezug zum Tumorgrad erkennen liess, wurde von uns - gemäss den Empfehlungen der UICC (1978) nicht durchgeführt; wir stellten dem Differenzierungsgrad nur die Tumorkategorie T gegenüber, wobei eine signifikante Abhängigkeit zu diesem Merkmal offenbar wurde: mit Zunahme des T-Stadiums war nämlich, was auch WALZ et al. (1982) herausfanden, ein deutlicher Abfall der G I - Malignome bei gleichzeitigem Anstieg der G III - Karzinome feststellbar. Nach HERMANEK et al. (1976 c, 1981), LIEVEN et al. (1978) sowie MEISTER (1981) würde allerdings eine kombinierte Grading- und Stagingbestimmung eine noch exaktere Beschreibung und Charakterisierung des jeweils operativ entfernten Tumors und damit eine höhere Zuverlässigkeit hinsichtlich der prognostischen Aussagen erlauben. Während HERMANEK et al. (1981) und MEISTER (1981) in diesem Zusammenhang drei Gruppen unterscheiden (good cancer = GI, $T_{1-3}, N_0 M_0 V_0$; intermediate cancer = GII oder GIII, $T_{1-3}, N_{0-2}, M_0, V_{0-2}$; bad cancer = GIII, $T_{2-4}, N_{2-4}, M_{0-2}, V_{0-2}$; bzw. GI - Frühstadium / T_{1-2}, V_0
GI - Spätstadium oder GII - Frühstadium ;
GII- Spätstadium / T_{3-4}, V_{1-2}), wählten LIEVEN et al. (1978) eine Einteilung mit nur 2 Gruppen (GI, T_{1-2}, V_0 ; GII, T_{3-4}, V_{1-2}).

Bei kritischer Überprüfung des Einflusses der 3 unterschiedlichen histologischen Malignitätsgrade auf die Prognose konnten wir in Übereinstimmung mit ALTWEIN (1979), ANGERVALL et al. (1978), CLAES (1963), HERMANEK et al. (1976 a, 1981), JAKSE et al. (1982), PAUER et al. (1982),

ROBSON et al. (1969), SCHMIEDT et al. (1981) und VAN DER WERF-MESSING et al. (1981) einen deutlichen und signifikanten Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeiten je nach Differenzierungsgrad erkennen; anderer Meinung waren diesbezüglich GRIFFITH (1964), LIEVEN et al. (1978) und MEISTER (1981), die zwar ebenfalls die Abhängigkeit der Prognose vom Tumorgrad bestätigten, jedoch differierende Mortalitätsquoten lediglich zwischen Geschwülsten des Grad I sowie der Grade II und III, aber keine wesentliche Abweichung der prozentualen Überlebensraten für die Grade II und III registrierten; entsprechende Befunde ergaben sich auch bei proliferationskinetischen Untersuchungen (RABES et al., 1979), wobei sich bei ähnlicher Gradeinteilung gleichfalls ein signifikant kleinerer Proliferationsindex bei Nierenkarzinomen aus der Gruppe I, jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen II und III zeigte. Aufgrund dieser Erkenntnisse befürworteten die zuletzt genannten Autoren entsprechend dem Vorschlag von MOSTOFI (1967), ähnlich wie beim Prostatakarzinom, auch beim Nierenkarzinom die Einteilung in nur 2 histologische Differenzierungsgrade: Grad I hochdifferenziert und Grad II niedrigdifferenziert.

ARNER et al. (1963), BÖTTIGER (1970), HAND et al. (1932), MYERS et al. (1968) und SKINNER et al. (1971) wiederum bevorzugten dagegen sogar eine Klassifizierung mit 4 Graduierungsstufen, die ebenfalls unterschiedliche Überlebensquoten erbrachte. Während bei WALZ et al. (1982) lediglich für Grad I eine prognostische Aussage möglich war, da G III - Tumore eine um etwa 10 % bessere Überlebensrate aufwiesen als G II - Tumore, bot das histologische Bild BENNINGTON (1973) und ZOLLINGER (1966)

schliesslich nur noch minimale Anhaltspunkte für die zu erwartenden Überlebenszeiten. Der von uns, KÖNIG et al. (1974), LIEVEN et al. (1978), MYERS et al. (1968) und VAN DER WERF-MESSING et al. (1981) zusätzlich zu Gunsten der Frauen beobachtete Unterschied in den Überlebenschancen der Geschlechter in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung und anderen Parametern, konnte nicht von allen Untersuchern (RAFLA, 1970; RICHES et al., 1951) bestätigt werden. Wie FISCHER et al. (1976) und KOFLER et al. (1975) analog zu unseren Ergebnissen erkannten, wird die Prognose aber nicht vom Tumorgrad allein, sondern durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren beeinflusst: neben mehr allgemeineren Kriterien wie Alter und Allgemeinzustand der Erkrankten sowie Zeitpunkt der Diagnosestellung und operativer Entfernung der Geschwulst, kam sowohl bei unserer als auch bei einigen anderen Untersuchungen dem Einbruch des Tumors in die Fettkapsel (EGGER et al., 1979; FISCHER et al., 1976; FLAMM, 1981; MARBERGER et al., 1979; PETCOVIĆ, 1975 und 1976; RUMMELHARDT, 1972; SCHMIEDT et al., 1982) bzw. in das Nierenbecken (FLAMM, 1981), der vorherrschenden Tumorausdehnung T (Egger et al., 1979; FLAMM, 1981; KÖNIG et al., 1974) sowie dem Auftreten eines Stauffer-Syndroms (JACOBI et al., 1976; LUDWIG et al., 1982; WARREN et al., 1970) eine prognostische Bedeutung zu. In Einklang mit ANGERVALL et al. (1978) und PETCOVIĆ (1975), aber im Gegensatz zu BÜTTIGER (1970), FLAMM (1981) und RAFLA (1970) konnten wir allerdings keine Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von der Tumorgrosse feststellen. Am stärksten wichen die Meinungen bezüglich der Bedeutung der tumorösen Veneneinbrüche ab: während ARNER et al. (1965), BÜTTIGER (1970), EGGER et al. (1979), MARBERGER et al. (1979) MARSHALL et al. (1970), PATEL et al. (1978), RICHES (1958),

ROBSON (1963), SCHMIEDT et al. (1981, 1982), VAN DER WERF-MESSING et al. (1981) , sowie ganz besonders HERMANEK et al. (1976 b) und HÖHN et al. (1982) der Überzeugung waren, dass die Mortalität bei Venenbefall deutlich zunimmt, vertreten wir Übereinstimmend mit ANGERVALL et al. (1978), CHERRIE et al. (1982), KOFLER et al. (1975), MOLITOR (1982), OCHSNER et al. (1973), PETCOVIĆ (1975, 1976, 1980), SCHEFFT et al. (1978) und SKINNER et al. (1972 b) die Ansicht, dass die Tumorinfiltration der verschiedenen venösen Gefäße nur in einer relativ geringen Masse die Prognose beeinflusst. Vor allem PETCOVIĆ (1976, 1980) wies darauf hin, dass nach seinen Erfahrungen ein karzinomatöser Einbruch in die Venen in der Regel kein prognostisch ungünstiges Zeichen darstellt; wichtiger ist es seiner und auch unserer Meinung nach, ob der Tumor in die Capsula adiposa eingedrungen ist und/oder ob Lymphknotenmetastasen bestehen (siehe dazu Tabelle 15, S. 65). Möglicherweise lässt sich in diesem Zusammenhang auch die bevorzugte Tumorstreuung in die Lunge durch den lympho-hämatogenen Metastasierungsweg via ductus thoracicus erklären. Laut MOLITOR (1982), SCHEFFT et al. (1978) und SKINNER et al. (1972 b) hat ein Patient bei alleinigem Befall der Vena renalis oder Vena cava inferior und fehlender Fernmetastasierung die gleichen Aussichten wie bei einem auf die Niere beschränkten Karzinom; die Tumorentfernung sollte deshalb immer die radikale Beseitigung eines Gefäßsthrombus miteinbeziehen. MYERS et al. (1968) wiederum massen der Tatsache einer Veneninvasion eine prognostische Bedeutung nur bei Malignitätsgrad III und innerhalb der ersten 2 Jahre bei.

Unbestritten war dagegen bei allen Untersuchern der starke Einfluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen auf die Überlebenszeit; SCHMIEDT et al. (1981) konnten feststellen, dass diese nicht nur vom Differenzierungsgrad des Primärtumors, sondern auch stark von der

Lokalisation der Tochtergeschwülste bestimmt wird; bei einem solitären Auftreten von Knochenmetastasen überlebten die betroffenen Personen nämlich etwa doppelt so lange wie bei Vorliegen einer pulmonalen Metastase. Dabei ist zu erwähnen, dass sich, gemäss den von MIDDLETON et al. (1967) ermittelten Ergebnissen (allerdings im Widerspruch zu JACOBI et al., 1978) die Überlebensdauer der Patienten, die trotz nachgewiesener Einzelmetastasen bei gleichzeitiger Excision dieser Sekundärgeschwülste nephrektomiert wurden, nicht von denjenigen der operierten, metastasenfrenen Karzinomträger unterschied; Kranke mit nur solitär bestehender Metastasierung profitieren also von einer Tumornephrektomie, während laut SWANSON et al. (1982) bei bereits multipel vorliegenden Metastasen durch eine Totalnephrektomie keine effektive Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen ist.

In diesem Zusammenhang sollte auch die prognostische Valenz der verschiedenen Operationsmethoden zur Sprache kommen: wie ROBSON (1963) eindrucksvoll geschildert hat, konnte mit Hilfe der - auch von uns meistens angewandten - radikalen, transperitoneal-abdominalen Technik eine im Vergleich zum lumbalen Vorgehen enorme Steigerung der Heilungs- bzw. Überlebensquoten erzielt werden. Der Grund für diese Beobachtung ist in erster Linie darin zu suchen, dass das zuletzt genannte Nephrektomie-Verfahren der Forderung nach Radikalität nicht gerecht wird, da sich bei diesem Eingriff eine Tumorzell-Aussaat durch die operationsbedingte Manipulation ohne vorherige Unterbindung der Hilusgefässe - zuerst Nierenarterie, dann Nierenvene - in den meisten Fällen nicht vermeiden lässt.

Dieses Ergebnis wurde, wenn auch nicht so deutlich wie bei ROBSON (1963), durch die Erfahrungen von CHLEPAS et al. (1977), EGGER et al. (1979), HASCHEK (1974), KLOSTERHALFEN (1974), PAUER et al. (1982), SCHMIEDT et al. (1971) und SIGEL et al. (1974) belegt; SCHMIEDT (1973) und KLOSTERHALFEN (1974) bevorzugen der idealen Übersicht bzw. des besseren Zugangs wegen sogar die etwas aufwendigere thorako-abdominale Methode. Ein weiteres operatives Mittel zur Verbesserung der Überlebenswerte stellt die von DIMOPOULOS et al. (1977), FLAMM et al. (1979) und SWANSON et al. (1980) beschriebene präoperative, selektive Embolisation der Arteria renalis dar, welche der Vermeidung grösserer Blutungen und vermehrter Tumorzellverschleppung dient; der embolische Verschluss wird ausserdem auch mit der Überlegung empfohlen, dass die nach Unterbrechung der Blutversorgung auftretenden Tumornekrosen auf der Grundlage einer Antigen-Antikörperreaktion zu einer Rückbildung von Metastasen führen könnten (ALMGARD et al., 1971).

E. Zusammenfassung

In der Zeit von 1978 bis 1981 wurden an 3 verschiedenen Kliniken insgesamt 251 Patienten mit renalem Adenokarzinom behandelt; das operationstechnische Vorgehen erfolgte dabei, abgesehen von einigen lumbalen Palliativ-Eingriffen, einheitlich transperitoneal mit systematischer Lymphdissektion und routinemässiger Entfernung der Nebenniere. Von den Operationspräparaten wurden je nach Tumorgrösse mehrere Schnittblöcke histologisch untersucht, wobei das Grading und die Einteilung der tumorösen Veneneinbrüche gemäss den Vorschlägen von HERMANEK et al. durchgeführt wurden, während die TNM-Klassifikation den Empfehlungen der UICC folgte. Von den 251 Tumoren zeigten 13,1 % einen hohen Differenzierungsgrad, 53 % waren mittel- und 33,9 % niederdifferenziert. In einer retrospektiven Studie wurden sämtliche zur Verfügung stehenden Befunde mittels Datenverarbeitung ausgewertet und an Hand des vorliegenden Materials die Bedeutung des Differenzierungsgrades in Bezug auf Geschlecht, Alter, Tumorlokalisation, histologischen, klinischen und laborchemischen Status, Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie Staging und Überlebenszeit untersucht; die Signifikanzprüfung der jeweiligen zu erforschenen Zusammenhänge erfolgte auf dem 5 % - Niveau ($p \leq 0,05$). Die von uns ermittelten Ergebnisse wurden abschliessend den in der Literatur dokumentierten gegenübergestellt und diskutiert. Laut unserer Studie kann man zusammenfassend folgende Feststellungen treffen:

1. Das Adenokarzinom der Niere trat vorzugsweise im 7. Dezennium auf, wobei Männer etwa doppelt so oft betroffen waren wie Frauen. Eine signifikante Beziehung zwischen Differenzierungsgrad, Alter und Geschlecht liess sich nicht nachweisen.
2. Während der Links-Rechts Seitenvergleich keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der absoluten Tumorfrequenz sowie der prozentualen Verteilung der 3 Malignitätsgrade erbrachte, zeigte die intra-renale Tumorklassifikation eine deutliche Bevorzugung des Unterpols; hierbei war zu beobachten, dass am unteren Nierensegment häufiger Karzinome des Grades I bzw. wesentlich seltener Karzinome des Grades III auftraten, als dies am Oberpol der Fall war. Jedoch konnte auch dieses Ergebnis statistisch nicht belegt werden.
3. Was den histologischen Befund betrifft, so bestand hier eine starke Korrelation zwischen Differenzierungsgrad des Karzinoms, Tumorgrosse, Nierenbeckeneinbruch, tumoröser Fettkapselinfiltration sowie der nur mikroskopisch nachweisbaren Tumordinfiltration intrarenal gelegener Venen. Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich dagegen in unserem Krankengut zwischen Tumorgrad und Tumorbefall von Vena renalis und Vena cava inferior.
4. Ebenso konnte zwischen Malignitätsgrad und klinischer Symptomatik, worunter sich die von uns überprüften Merkmale Mikro- und Makrohaematurie, Flankenschmerz, palpabler Tumor, Gewichtsverlust sowie das Vorliegen

einer Varikozele subsummieren, keine signifikante Beziehung aufgezeigt werden.

5. Bezüglich des laborchemischen Befundes (Anaemie, erhöhte BKS, Stauffer-Syndrom) registrierten wir bei allen Parametern eine stark signifikante Korrelation zum Differenzierungsgrad.
6. Ebenso zeigte das Auftreten von regionalen Lymphknoten- und Fernmetastasen eine sehr deutliche Abhängigkeit vom Tumorgrad; hierbei ist zu erwähnen, dass das Ausmass der Fernmetastasierung auch stark von anderen Faktoren wie maximaler Tumordurchmesser, Fettkapselinfiltration und insbesondere Lymphknotenbefall, überraschenderweise aber nicht signifikant vom Geschwulsteinbruch in die venösen Gefässe beeinflusst wurde.
7. Im Rahmen des TNM-Stagings korrelierte die Tumorkategorie T in statistisch hochsignifikanter Weise mit dem Malignitätsgrad in der Form, dass bei T_1 in erster Linie hochdifferenzierte, bei T_3 und T_4 hauptsächlich mittel- und niederdifferenzierte Karzinome beobachtet wurden.
8. Die Überlebenszeit schliesslich stand in eindeutig signifikanter Beziehung zum Differenzierungsgrad des Nierenkarzinoms, da sich die prognostischen Aussichten mit abnehmender Tumordifferenzierung drastisch verschlechterten. Ein ähnlich negativer Einfluss wurde auch bei Vorliegen eines Stauffer-

Syndroms, bei Lymphknoten- und Fernmetastasenereignissen, sowie Einbruch der Geschwulst in Nierenbecken und Fettkapsel offenbar; dagegen nahm die Mortalität bei karzinomatöser Infiltration in die verschiedenen Venen nicht signifikant zu.

L i t e r a t u r

1. ALMGARD, L.E., LJUNGQVIST, A.:
Experimental of the renal circulation
in the dog.
Scand. J.Urol. Nephrol. 5: 268 (1971)
2. ALTWEIN, J.E.:
Tumoren/Nierenparenchym
in: Urologie, S. 206-214
Enke Verlag (1979)
3. ANGERVALL, L., WAHLQVIST, L.:
Follow-up and prognosis of renal carcinoma
in a series operated by perifascial
nephrectomy combined with adrenalectomy
and retroperitoneal lymphadenectomy.
Eur.Urol.4: 13-17 (1978)
4. ARKLESS, R.:
Renal carcinoma: how it metastasizes
Radiology 84: 406 (1965)
5. ARNER, O., BLANCK, C., SCHREEB, T.v:
Renal adenocarcinoma; morphology-grading
of malignancy-prognosis;
A study of 197 cases
Acta chir.scand. suppl. 346,1151 (1965)
6. BAUER, H.W., BOHN, H.: Schwangerschaftsspezifische und
schwangerschaftsassoziierte Proteine in der
Diagnostik und Verlaufskontrolle maligner
Erkrankungen.
Klin.Wschr. 56: 531-537 (1978)
7. BAUER, H.W., RATTENHUBER, U.:
Labordiagnostik und paraneoplastische
Syndrome in: Diagnostik und Therapie des
Nierenkarzinoms, S.44-51,
W. Zuckschwerdt Verlag/München (1981)
8. BENNINGTON, J.L.:
Cancer of the kidney - Etiology, epidemiol
and pathology.
Cancer 32: 1017-1029 (1973)

9. BENNINGTON, J.L., BECKWITH, J.:
Tumours fo the kidney, renal pelvis and
ureter in:Firminger Atlas of Tumour
Pathology, 2nd serie, fasc.12 (1975),Washington
10. BISCHOFF, W., ROHRBACH, R., KAUFMANN, G.:
Mikroangiographische und korrelierende
histologische Untersuchungen bei hyper-
nephroiden Nierenkarzinomen.
Fortschr. Röntgenstr. 126, 5:418-422(1977)
11. BLOOM, H.J.G.:
Adjuvant therapy for adenocarcinoma
of the kidney: present position and
prospects.
Brit.J.Urol. 45: 237 (1973)
12. BÜCKING, A., SOMMERKAMP, H.:
Histologisches Malignitäts-Grading des
Prostatakarzinoms; Prognostische Validität,
Reproduzierbarkeit und Repräsentativität.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 32:63-65(1980)
13. BÖTTIGER, L.E., BLANCK, C., SCHREEB T.v.:
Renal carcinoma; an attempt to correlate
symptoms and findings with the histo-
pathologic picture.
Acta med.scand.180:329-337, fasc.3 (1966)
14. BÖTTIGER, L.E.:
Prognosis in renal carcinoma.
Cancer 26: 780-787 (1970)
15. BOJAR, H., STAIB, W., MAAR, K.:
Progesteronrezeptoranalysen in Nieren-
karzinomen - Ein molekular-biologischer
Beitrag zur Gestagentherapie renaler
Malignome.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 30: 313-315(1978)
16. BOUDIN, G.:
Paraneoplastische Syndrome
Schattauer Verlag 1961, S. 44
17. BOWMAN, H.S., MARTINEZ, E.J.:
Fever, aenmia and hyperhyperhaptoglobinemia
Ann.intern.Med.68: 613-620 (1968)
18. CARL, P., RABES, H., FAUL, P., DONHAUSER, H.:
Untersuchungen zur Proliferation bestrahlter
und nichtbestrahlter Nierenkarzinome durch
³H-Thymidin-Autoradiographie in vitro.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 25:250-252 (1973)

19. CHERRIE, R.J., GOLDMAN, D.G., LINDNER, A., De KERNION, J.B.:
Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma.
J.Urol.128: 910-912 (1982)
20. CHLEPAS, S., HERMANEK, P., SIGEL, A.:
Regionale Lymphknotenmetastasen beim Nierenparenchymkrebs.
Urologe A 16: 208-212(1977)
21. CLAES, G.:
Concerning the relationship between the morphology and symptomatology of hypernephroma.
Urol.int.15: 265-279 (1963)
22. COX, C.E., LACY, S.S., MONTGOMERY, W.G., BOYCE, W.H.:
Renal adenocarcinoma; 28-year review, with emphasis on rationale and feasibility of preoperative radiotherapy.
J. Urol. 104: 53-61 (1970)
23. CRANSTON, W.J., LUFF, R.H., OWEN, O., RAWLINS, M.D.:
Studies on the pathogenesis of fever in renal cell carcinoma.
Clin.Sci.Mal.Med. 45: 459 (1973)
24. DIMOPOULOS, K., DAVARIS, P., JANNOPOULOS, B., KRANIDIS, A.:
Selektive Nierenarterienembolisation bei Nieren-Tumor.
Verh.Dtsch.Ges.Urol.29: 295-296(1977)
25. EDER, M., GEDIGK, P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, Berlin (1977), 30. Aufl.
26. EDER, M.:
Harnblasen-Karzinom: Pathologisch-anatomisches Referat.
Verh.Dtsch.Ges.Urol.29: 1-7 (1977)
27. EGGER, B., HARTUNG, R., POLLAK, E.:
Staging und therapeutische Ergebnisse bei 288 hypernephroiden Nierenkarzinomen.
Med.Welt, Band 30/Heft 24:920-928 (1979)
28. FAUL, P., ENGELS, E.: Die diagnostische Bedeutung der Sonographie bei kleinen, röntgenologisch nicht erkennbaren Nierentumoren.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 34: 275-277(1982)

29. FERBER, Ch.: Simultanerkrankungen beim hypernephroiden
Nierenkarzinom
Ztschr. Urologie 9: 715-723 (1970)

30. FISCHER, A., BÜCKER, R., BOEMINGHAUS, F.:
Klinik und Therapie der Hypernephrome.
Therapiewoche 26, 14:2206-2210 (1976)

31. FLAMM, J., SAPIK, H., GLANTSCHNIG, W.:
Behandlung maligner Nierentumoren
durch selektive Embolisation der Arteria
renalis.
Urologe A 18: 79-85 (1979)

32. FLAMM, J.: Zur Frage der prognostischen Bedeutung von
Nierenhohlssystemeinbruch, Gefäßeinbruch,
Befall der Lymphwege und Organüber-
schreitung beim hypernephroiden Nierenkarzinom
Ztschr. Urol. und Nephrol. 12: 887-892 (1981)

33. FOOT, N.C., HUMPHREYS, G.A., WHITMORE, W.F.:
Renal tumors: Pathology and prognosis
in 295 cases
J.Urol. 66, Nr. 2: 190-197 (1951)

34. FROMMÜLLER, H.: Reversible Dysfunktion der Leber bei
Hypernephromen.
Fortschr. Med. 89: 1204-1206 (1971)

35. GIRMAN, G., GRATZEL, M., PEES, H.V., SEBÄCH, H.B., SCHEURLLEN, H.B.
Beitrag zur Ätiologie der reversiblen
hepatischen Dysfunktion bei Nierentumoren.
Dtsch.med.Wschr. 100: 480-484 (1975)

36. GÖTTINGER, H., JOCHAM, D.:
Zytologische Diagnostik beim Nierenkarzinom.
in: Diagnostik und Therapie des Nieren-
karzinoms (S. 6-14)
W. Zuckschwert Verlag München (1981)

37. GRABSTALD, H.: Renal cell cancer; diagnostic findings.
New York J. Med. 64: 2658 (1964

38. GREENBERG, P.L., CREGER, W.P.:
The anemia of chronic disorders due to the
renal cell carcinoma.
Am.J.med.Sci.261: 265-269 (1971)

39. GRIFFITHS, I.: Factors in prognosis of renal adenocarcinoma.
in: Riches, Monographs on neoplastic disease at various sites (1964)
40. HALLWACHS, O.: Rechtsseitiges Hypernephrom und Tumorthrombus in der Vena cava.
Aktuelle Urologie 12: 34-35 (1981)
41. HAND, J.R., BRODERS, A.G.: Carcinoma of the kidney:
the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis.
J. Urol. 28: 199 (1932)
42. HASCHEK, H.: Einfache lumbale Nephrektomie.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 26: 131-135 (1974)
43. HASCHEK, H.: Zur operativen Therapie des Nierenkarzinoms.
in: Diagnostik und Therapie des Nierenkarzinoms, S. 130-133 (1981)
44. HEFELE, B.: Nierengewächse.
Dissertationsschrift (1958)
Ludwig-Maximilians-Universität München
45. HERMANEK, P., SIGEL, A., CHLEPAS, S.: Histological Grading of renal cell carcinoma.
Eur.Urol. 2: 189-191 (1976 -a-)
46. HERMANEK, P., SIGEL, A., CHLEPAS, S.: Renal cell carcinoma - Invasion of veins
Eur.Urol. 2: 142-144 (1976 -b-)
47. HERMANEK, P., SIGEL, A., CHLEPAS, S.: Combined Staging and Grading of renal cell carcinoma.
Z.Krebsforschung 87: 193-196 (1976 -c-)
48. HERMANEK, P.: Klinische Pathologie
Fortschr.Med. 96/Nr. 6: 243 ff. (1978 -a-)
49. HERMANEK, P.: "Grading" und "Staging".
Fortschr.Med. 96/Nr.10: 520-524 (1978 -b-)
50. HERMANEK, P., GALL, F.P.: Grundlagen der klinischen Onkologie, S. 70
(Witzstock/BadenBaden, Köln, New York) (1979)

51. HERMANEK, P.: Urologische Tumorphathologie.
Methoden, Aufgaben, Ergebnisse
Wien.Klin.Wschr. (Sonderdruck) 93/5: 143-149
(1981)
52. HERRLINGER, A., SIGEL, A., SCHROTT, K.M.:
Die Bedeutung der lymphogenen Metastasierung
des Nieren-Carcinoms für das Vorgehen
bei der radikalen Tumor-Nephrektomie.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 34: 104-106(1982)
53. HÜHN, W., HERMANEK, P.:
Die Veneninvasion beim Nierenzellkrebs;
Häufigkeit, Unterteilung, prognostische
Bedeutung.
Verh.Dtsch.Ges.Pathol.66: 580 (1982)
54. HOFFMANN, L., SEITER, H., ERDMANN, Th.:
Fortgeschrittene maligne Nierentumoren.
Z.Urol.u.Nephrol. 73: 111-122(1980)
55. HOLLAND, J.M.: Cancer of the kidney, natural history
and staging
Cancer 32: 1030 (1973)
56. IMMICH, H.: Medizinische Statistik.
F.K. Schattauer Verlag (Stuttgart, New York)
(1974)
57. JACOBI, G.H., ABDELHAMID, S., PHILIPP, Th.:
Das Stauffer-Syndrom.
Urologe A 15: 78-82 (1976)
58. JACOBI, G.H., SCHNEIDER, H.-M., MARBERGER, M.:
Das urologisch okkulte Nierenkarzinom.
UROLOGE A 17: 64-72 (1978)
59. JAKSE, G., RAUSCHMEIER, H., PAUER, W., MIKUZ, G.:
Prognose des metastasierten Nierenkarzinoms
in Abhängigkeit zum Tumorgad.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 34: 101-103 (1982)
60. KARCHER, G.: Erkrankungen der Niere und des Nieren-
beckens / Geschwülste -
Hypernephrom und Nierenkarzinom.
in Kurzlehrbuch der Urologie, S.106-108,
Schattauer-Verlag (Stuttgart, New York)
(1982)
61. KARSTENS, J.H., AMMON, J., DURBEN, G.:
Hypernephroides Nierenkarzinom
Med. Welt 30/35: 1268-1275 (1979)

62. KESSLER, M., RATH, M., BAUER, H.W.:
Wertigkeit der Lymphographie und Computertomographie bei der präoperativen Abklärung von Lymphknotenmetastasen des Nierencarcinoms.
In: Diagnostik und Therapie des Nierencarcinoms, S. 75-83
W. Zuckschwerdt Verlag, München (1981)
63. KLEIN, U.:
Angiographische Röntgendiagnostik der Nieren- und Nierenbecken sowie Harnleitertumoren.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 26: 91-95 (1974)
64. KLOSTERHALFEN, H.: Die Behandlung der Tumoren der Niere und der oberen Harnwege.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 26: 85-91 (1974)
65. KÖNIG, K., SCHRÖDER, F.H., SCHWENN, S.:
Symptomatik und Überlebensdaten bei 219 Patienten mit Hypernephromen.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 26: 169-173 (1974)
66. KOFLER, K., REICHL, E.R., ZISCHKA-KONORSA, W.:
Statistische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Morphologie und Prognose bei Nierenparenchymcarcinomen.
Virchows Arch.Pathl.Anat.and Histol. 368: 347-359 (1975)
67. LANG, E.K.:
Arteriographic Assessment and Staging of renal -cell carcinoma.
Radiology 101: 17-27 (1971)
68. LARGIADÈR, F.:
Morphologie, Histogenese und Klassifikation der Nierentumoren.
Urol. int. 6: 273 ff. (1958)
69. LIEVEN, H.v., MEISTER, P., KEIDITSCH, E:
Die Bedeutung des Differenzierungsgrades beim Adenokarzinom der Niere.
Münch.med.Wschr. 120/Nr.21: 729-732 (1978)
70. LUDWIG, G., POTEPA, J.:
Stauffer-Syndrom: Ein Tumormarker für Hypernephrom-Metastasen?
Verh.Dtsch.Ges.Urol.34: 283-284 (1982)

71. MARBERGER, M., HOHENFELLNER, R.:
Das Nierenkarzinom.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 6:
253-264 (1979)
72. MARSHALL, V.F., MIDDLETON, R.G., HOLSWADE, G.R. GOLDSMITH, E.I.:
Surgery for renal cell carcinoma in the
vena cava.
J.Urol. 103: 414 (1970)
73. Mc LAUGHLIN, A.P. III :
Tumours of the kidney.
in: Strauss and Welts, Diseases of the
kidney, 3rd, 933-971 (1979)
Boston, Little&Brown
74. Mc PHEDRAN, P., FUICH, S.C., NEMERSON, Y.R., BARNES, M.G.:
 α_2 -globulin spike in renal carcinoma.
Ann.intern.Med.76: 439-443 (1972)
75. MEISTER, P.:
Nierenkarzinom: Pathologische Anatomie.
in: Diagnostik und Therapie des Nieren-
karzinoms, S.1-5 (1981)
W. Zuckschwerdt Verlag München
76. MIDDLETON, R.G.:
Surgery for metastatic renal cell carcinoma.
J.Urol.97: 973-977 (1967)
77. MOLITOR, D.:
Gefäßschirurgische Massnahmen bei
metastasierenden urologischen Tumoren.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 34: 294-297(1982)
78. MOSTOFI, F.K.:
Pathology and spread of renal carcinoma.
in: King, Renal Neoplasia (1967)
Boston, Little
79. MURPHY, G.P., MOSTOFI, F.K.:
The significance of cytoplasmatic
granularity in the prognosis of renal
cell carcinoma.
J.Urol. 94: 48-54 (1965)
80. MYERS, G.H., LAWRENCE, J.R., FEHRENBAKER, G., KELALIS, P.P.:
Prognostic significance of renal vein
invasion by hypernephroma.
J.Urol. 100: 420-423 (1968)

81. OCHSNER, M.G., BRANNAN, W., POND, H.S., GOODIER, E.H.:
Renal cell carcinoma: Review of 26 years
of experience at the Ochsner Clinic.
J.Urol. 110: 643-646 (1973)
82. PATEL, N.P., LAVENGOOD, E.W.;
Renal cell carcinoma: Natural history
and results of treatment.
J.Urol. 119: 722-726 (1978)
83. PAUER, W., MARBERGER, H.:
Experience with 204 renal cell carcinoma.
Eur.Urol. 9: 164-166 (1983)
84. PETCOVIĆ, S.:
The Staging of renal parenchymal tumours.
Brit.J. Urol. 47: 13-16 (1975)
85. PETCOVIĆ, S.:
Die Bedeutung der Veneninvasion bei
Nierenparenchyntumoren für die Prognose.
Zschr.Urol. 69: 707-712 (1976)
86. PETCOVIĆ, S.:
The value of tumour tissue penetration into
the renal veins and lymphnodes as
anatomical classification and kidney tumour
prognostic parameters.
Eur.Urol. 6: 289-292 (1980)
87. RABES, H.M., CARL, P., MEISTER, P.:
Kartierung der Wachstumsstruktur menschlicher
Nierenkarzinome.
Verh.Dtsch.Ges.Pathol. 62: 336 (1978)
88. RABES, H.J., CARL, P., MEISTER, P., RATTENHUBER, U.:
Analysis of proliferative compartments in
human tumours.
Cancer 44: 799-813 (1979)
89. RABES, H.M.;
Zellkinetik des Nierenkarzinoms.
in: Diagnostik und Therapie des Nieren-
karzinoms, S. 15-23 (1981) .
W. Zuckschwerdt Verlag München
90. RAFLA, S.:
Renal cell carcinoma: Natural history and
results of treatment.
Cancer 25: 26-39 (1970)
91. RATTENHUBER, U., BAUER, H.-W., KREBS, E.:
Symptomatologie des Nierenkarzinoms.
in: Diagnostik und Therapie des Nieren-
karzinoms, S. 38-43 (1981)
W. Zuckschwerdt Verlag München

92. RICHES, E.W., GRIFFITHS, I.H., TRACKRAY, A.C.:
New growths of the kidney and ureter
Brit.J.Urol. 23: 297-322 (1951)
93. RICHES, E.W.: Factors in the prognosis of carcinoma
of the kidney.
J.Urol. 79: 190 (1958)
94. RICHES, E.W.: Tumours of the kidney and ureter.
in: Smithers D.W., Neoplastic diseases
at various sites. Bd.V (1964)
Williams & Wilkins, Baltimore
95. ROBSON, D.J.: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma.
J.Urol. 89: 37-42 (1963)
96. ROBSON, D.J., CHURCHILL, B.M., ANDERSON, W.:
The results of radical nephrectomy for
renal cell carcinoma.
J.Urol. 101: 297-301 (1969)
97. ROTTER, W.: Tumoren:
in: Lehrbuch der Pathologie/ Band I.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1978)
98. RÜEDI, P., MAYOR, G., SULMONI, A.:
Klinische und therapeutische Erfahrungen
an der Urologischen Universitätsklinik
Zürich bei 156 Hypernephromfällen.
Zschr.Urol. 68: 493-498 (1975)
99. RUMMELHARDT, S.: Schicksal der nephrektomierten Patienten.
Zschr.Urol. 65: 421-437 (1972)
100. SAITOH, H., HIDA, M., NAKAMURA, K., SHIMBO, T., SCHIRAMIZU, T.,
SATO, T.:
Metastatic processes and potential indication
of treatment for metastatic lesions of renal
adenocarcinoma.
J.Urol. 128: 916-918 (1982)
101. SANDRITTER, W., THOMAS, C.:
Nierentumoren.
in: Makropathologie, 5.Auflage,
Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York (1981)
102. SCHEFFT, P., NOVICK, A.C., STAFFON, R.A., STEWART, B.H.:
Surgery for renal cell carcinoma extending
into the vena cava.
J.Urol. 120: 28-31 (1978)

103. SCHETTLER, G.: Hämatologische Erkrankungen.
in: Innere Medizin/Band II,
S.90, 5. Auflage (1980)
104. SCHLESINGER, E., GREUL, G., PIRLICH, W.:
Fünf Jahre Überlebenszeit einer Patientin
mit nicht behandeltem hypernephroidem
Nierenkarzinom.
Z.Urol.u.Nephrol. 72; 849-853 (1979)
105. SCHMIEDT, E., HEINZE, H.G.:
Nierentumoren.
Münchn.Med.Wschr. 113/26: 973-979 (1971)
106. SCHMIEDT, E.: Nierentumoren.
Chirurg. 44: 485-489 (1973)
107. SCHMIEDT, E., RATTENHUBER, U.:
Operative Therapie des Nierenkarzinoms -
Indikation, Methode, Ergebnisse und Prognose.
in: Diagnostik und Therapie des Nieren-
karzinoms, S. 134-139 (1981)
W. Zuckschwerdt Verlag München
108. SCHMIEDT, E., RATTENHUBER, U.: WIELAND, W.:
Parenchymatöse Nierentumoren.
in: Hohenfellner, R., Zingg, E.J., Urologie
in Klinik und Praxis/Band I
Thieme-Verlag, Stuttgart (1982)
109. SCHRÖDER, F.H.: Tiermodelle für das menschliche Nieren-
karzinom.
in: Diagnostik und Therapie des
Nierenkarzinoms, S. 31-37 (1981)
W. Zuckschwerdt Verlag München
110. SELBERG, W.: Pathologie der Tumoren der Niere und der
oberen Harnwege.
Verh.Dtsch.Ges.Urol.26:81-85(1975)
111. SIGEL, A., CHLEPAS, S., ERNSTBERGER, W.:
Begründung der abdominalen Tumor-Nephrektomie
und Bericht über 220 Fälle seit 1960.
Verh.Dtsch.Ges.Urol. 26: 124-131(1975)
112. SKINNER, D.G., COLVIN, R.B., VERMILLION, C.D., PFISTER, R.C.,
LEADBETTER, W.F.:
Diagnosis and management of renal cell
carcinoma.
Cancer 28: 1165-1177(1971)

113. SKINNER, D.G., VERMILLION, C.D., COLVIN, R.B.;
The surgical mangement of renal carcinoma.
J.Urol.107: 705-711 (1972 -a-)
114. SKINNER, D.G., PFISTER, R.F., COLVIN, R.B.:
Extension of renal cell carcinoma into
the vena cava: the rationale for aggressive
surgical management.
J.Urol.107: 711-716 (1972 -b-)
115. STAEHLER, G., MELLIN, H.-E., RATTENHUBER, U.:
Staging des Nierenkarzinoms.
in:Diagnostik und Therapie des Nierenkarzinoms
S. 52-59 (1981)
W. Zuckschwerdt Verlag München
116. STAUFFER, M.H.: Nephrogenic Hepatosplenomegaly
Gastroenterology 40: 694 (1961)
117. SUFRIN, G., MIRAND, E.A., MOORE, R.H., CHIN, T.M., MURPHY, G.P.:
Hormones in renal cancer.
J.Urol. 117: 433-436 (1977)
118. SWANSON, A.S., WALLACE, S., JOHNSON, D.H.:
The role of embolization and nephrectomy
in the treatment of metastatic renal
carcinoma.
Urologic Clinics North America 7: 719-730
(1980)
119. SWANSON, A.S., OROVAN, W.L., JOHNSON, D.E., GIACCO, G.:
Knochenmetastasen beim Nierenzellkarzinom
(Referent: Schwab R.)
Akt.Urol.13: 223-224 (1982)
120. THOMPSON, I.M., SHANNON, H., FOSS, G., MONTIE, J.:
An analysis of factors affecting survival
in 150 patients with renal carcinoma.
J.Urol. 114: 694-696 (1975)
121. UICC
TNM-Classification of malignant tumours,
3. Auflage (1979)
122. UICC
TNM-Klassifizierung der malignen Tumoren
und allgemeine Regeln zur Anwendung des
TNM-Systems, 3. Auflage, S.105-108
Springer Verlag, Berlin (1979)

Lebenslauf

Am 24.1.1960 wurde ich, Manfred Michael Helmut S c h r ö d l ,
in Wörth/Donau, Landkreis Regensburg, als 2. Kind des
Tierarztes Dr. Manfred Schrödl, der am 2.12.1978 verstarb,
und seiner Ehefrau Barbara, geb. Müller, geboren.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich die Bismarck-Volksschule in
Memmingen; anschliessend trat ich in das Bernhard Strigel -
Gymnasium über, wo ich im Mai 1979 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 79/80 immatrikulierte ich mich an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität.
Dort bestand ich am 25.8.1981 das Physikum und am 26.8.1982
den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung.

